UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1971 - Thèse n° 2

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOXICITE DE LA 1, 1 - DIMETHYLHYDRAZINE

Thèse pour le Doctorat d'Etat
Mention Pharmacie
présentée et soutenue publiquement
le VENDREDI 7 MAI 1971

par Jean-Pierre CHEVRIER

PHARMACIEN
LICENCIE ES-SCIENCES
DOCTEUR EN SCIENCES BIOLOGIQUES

né le 29 Mars 1935 à Haguenau (Bas-Rhin)

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM.	CASTAGNOU	Professeur	Président
	CANELLAS	Professeur	)
	CREAC'H	Professeur	) Juges
	ROQUEBERT	Maître de Conférences Agrégé	)

Université de BORDEAUX

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

Année 1971 - Thèse n° 2

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TOXICITE DE LA I,I - DIMETHYLHYDRAZINE

Thèse pour le Doctorat d'Etat
Mention Pharmacie
présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 7 Mai 1971

par Jean-Pierre CHEVRIER
PHARMACIEN
LICENCIE ES-SCIENCES
DOCTEUR EN SCIENCES BIOLOGIQUES
né le 29 Mars 1935 à Haguenau (Bas-Rhin)

Examinateurs de la Thèse :

MM. CASTAGNOU, Professeur. . . . . Président
CANELLAS, Professeur. . . . . Examinateur
CREAC'H , Professeur. . . . . Examinateur
ROQUEBERT, Maitre de Conférences Agrégé. Examinateur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aux miens

A mes chefs, mes amis et camarades du Laboratoire d'Etudes Médico-Physiologiques, tout spécialement à ceux de la section Physique-Chimie

A Monsieur le Médecin en Chef de 1° Classe ANGIBOUST
A Monsieur le Médecin en Chef de 2° Classe GALBAN

en remerciements, pour les facilités qu'ils m'ont laissées dans l'accomplissement de ce travail, pour la vive compréhension dont ils ont toujours fait preuve à mon égard. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'assurance de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Médecin en Chef de 2° Classe CHATELIER

dont les vastes connaissances, la bonté et l'aide amicale m'ont permis de réaliser une partie de ce travail. Qu'il soit assuré de ma très profonde reconnaissance.

A Monsieur le Médecin en Chef de 2° Classe PFISTER

qui m'a ouvert les portes de son laboratoire d'histologie et d'anatomo-pathologie du L.C.B.A., qui m'a apporté ses conseils et sa bienveillante participation. Qu'il trouve ici l'expression de mon attachement dévoué.

A Monsieur le Pharmacien en Chef de 2° Classe FALET
A Monsieur le Pharmacien en Chef de 2° Classe BENCENY

mes chefs directs, qui, au cours d'une collaboration de cinq ans, riche d'enseignements, m'ont apporté leurs conseils, leur aide morale et la plus vive compréhension. Qu'ils veuillent bien recevoir mes plus vifs remerciements et être assurés de ma reconnaissance respectueusement amicale.

- o -

A mes juges

Monsieur le Professeur J. CANELLAS

Professeur de pharmacodynamie et hydrologie
Licencié es-sciences
Officier des Palmes académiques

qu'il trouve ici, l'expression de ma profonde reconnaissance pour avoir bien voulu accepter de faire partie de ce jury.

Monsieur J. ROQUEBERT

Maître de conférences agrégé de pharmacodynamie

que je remercie vivement d'avoir bien voulu me faire l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury.

Monsieur le Professeur P. CREAC'H

Professeur de Biochimie appliquée à la nutrition

mon "ancien maître", qu'il veuille bien être assuré de ma profonde gratitude et de mon attachement respectueux.

- o -

A mon maître et président de thèse

Monsieur le Professeur R. CASTAGNOU

Professeur de Toxicologie et Hygiène appliquée
Pharmacien des Hôpitaux psychiatriques
Membre de l'Académie de Pharmacie
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Officier des Palmes académiques

qui m'a ouvert largement les portes de son laboratoire, qui par ses conseils éclairés et sa bienveillance a été un guide plein d'indulgence tout au long de ce travail. Qu'il me soit permis de lui exprimer ma sincère reconnaissance et mon respectueux attachement.

- o -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543508_0027

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA TOXICITE DE LA 1,1-DIMETHYLHYDRAZINE

TABLE DES MATIERES

Pages

AVANT-PROPOS 1

CHAPITRE I : DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES CONCERNANT L'UDMH..... 3

Introduction 3

I. - Constantes physiques de l'UDMH 3
II. - Caractéristiques chimiques de l'UDMH..... 4

1. - Propriétés basiques..... 4
2. - Propriétés réductrices 5
3. - Autres propriétés 5

III. - Dosages de l'UDMH 5

1. - Dosage par potentiométrie..... 5
2. - Dosage par chromatographie en phase gazeuse..... 6

IV. - Pureté de l'UDMH utilisé 7

V. - Techniques d'utilisation de l'UDMH 7

CHAPITRE II : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA TOXICITE DE L'UDMH ET SON TRAITEMENT 8

Introduction 8

I. - Résultats concernant la toxicité de l'UDMH 8

1. - Toxicité nerveuse 9
2. - Toxicité pulmonaire 10
3. - Toxicité locale cutanéo-muqueuse 10
4. - Toxicité hépatique 10
5. - Toxicité rénale 11
6. - Atteintes hématologiques..... 11
7. - Autres signes biologiques 11
8. - Commentaires 11

II. - Fixation et élimination de l'UDMH 12

1. - Fixation de l'UDMH 12
2. - Elimination de l'UDMH 14
3. - Commentaires 14

Pages

III. - Traitements proposés contre l'intoxication par l'UDMH 15

1. - Traitement local 15
2. - Traitement symptomatique de l'intoxication générale 15
3. - Traitement spécifique de l'intoxication générale 16
4. - Commentaires 18

Conclusion 18

CHAPITRE III : INTOXICATIONS AIGUE ET CHRONIQUE PROVOQUEES PAR L'UDMH ADMINISTRE PAR VOIE INTRAPERITONEALE.... 19

Introduction 19

I. - Intoxication aiguë 20
1. - Intoxication aiguë chez la souris 20
2. - Intoxication aiguë chez le rat 22
3. - Manifestations nerveuses lors de l'intoxication aiguë 23
4. - Etudes anatomopathologiques, hématologiques et biochimiques 25

II. - Intoxication chronique chez le rat 26

1. - Courbes pondérales 26
2. - Résultats hématologiques 27
3. - Résultats biologiques 32
4. - Résultats anatomopathologiques 36

Conclusion 38

CHAPITRE IV : INTOXICATIONS AIGUE ET CHRONIQUE PROVOQUEES PAR L'UDMH ADMINISTRE PAR VOIE AERIENNE 40

Introduction 40

I. - Appareillage utilisé pour provoquer l'intoxication par voie aérienne 41

1. - Description 41
2. - Marche de l'appareillage 42

II. - Technique de mesure de la teneur de l'air en UDMH... 43

1. - Technique et appareillage 44
2. - Injection 44

III.- Techniques d'intoxication 45

Pages

IV. - Intoxication aiguë par voie aérienne 46
1. - Phases successives de l'intoxication aiguë 46
2. - Résultats 47
3. - Etudes anatomopathologique, hématologique et biologique 49

V. - Intoxication chronique par voie aérienne 50
1. - Planning expérimental 50
2. - Courbes pondérales 50
3. - Résultats hématologiques 51
4. - Résultats biochimiques 56
5. - Résultats anatomopathologiques 59
6. - Commentaires 60

Conclusion 61

CHAPITRE V : CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MODE D'ACTION DU TOXIQUE 63

Introduction 63

I. - Etude de l'atteinte génitale 63
1. - Protocole de l'expérimentation 64
2. - Résultats 65
3. - Commentaires 66

II. - Action de l'UDMH sur le système nerveux 66
1. - Rappel des précédents résultats 66
2. - Conditionnement à l'évitement au son de rats intoxiqués chroniquement par l'UDMH 68
3. - Etude de l'atteinte nerveuse chez le chat intoxiqué par l'UDMH 77

Commentaires et conclusion 86

CHAPITRE VI : CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DE L'INTOXICATION PAR L'UDMH 88

Introduction 88

I. - Tentatives de traitement en intoxication aiguë..... 89
1. - Médications anticonvulsivantes 89
2. - Résultats de l'action de l'alphacétoglutarate d'ornithine et de l'aspartate d'arginine..... 94
3. - Association phénytoïne-alphacétoglutarate d'ornithine..... 96
4. - Utilisation d'alphacétoglutarate d'ornithine chez le chat intoxiqué 97

Commentaires 98

Pages

II. - Tentatives de traitement en intoxication chronique 98

1. - Traitement de rats intoxiqués chroniques 99
2. - Conditionnement à l'évitement au son de rats intoxiqués puis traités 102
3. - Commentaires 104

Conclusions 104

CONCLUSIONS GENERALES 106

BIBLIOGRAPHIE 110

-o-o-

A V A N T P ' P O S

Les dérivés de l'hydrazine sont à la base de nombreux médicaments, dont la liste tend à s'allonger (antituberculeux, I.M.A.O., cytostatiques, etc...). Aucun chercheur ne semble jusqu'à présent s'être intéressé à la valeur thérapeutique de l'hydrazine bisubstituée asymétrique ou de ses homologues.

Mais la 1,1-diméthylhydrazine a d'ores et déjà trouvé emploi dans un domaine tout à fait différent : elle est, en effet, partie constituante d'un propergol liquide utilisé en astronautique depuis quelques années aux U.S.A. Certains étages de fusées françaises sont, depuis peu, propulsés ainsi (8).

Ce propergol est constitué de la façon suivante :

- un comburant : le peroxyde d'azote,
- un combustible : la 1,1-diméthylhydrazine.

Ce combustible porte, aux U.S.A., le nom d'UDMH (Unsymétrical DiMéthylHydrazine) ; c'est cette terminologie abrégée qui sera utilisée au long des différents chapitres.

Les buts de ce travail sont de tenter, d'une part une synthèse des différentes études partielles d'origines diverses (principalement des U.S.A.) et surtout de réaliser une expérimentation aussi complète que possible afin de mieux cerner la toxicité de l'UDMH.

A ces fins, le plan de cet exposé est le suivant :

- I. Le premier chapitre est consacré aux données physico-chimiques de l'UDMH et expose successivement les dosages et les techniques d'utilisation de ce toxique au cours de cette étude.

- II. Le second chapitre est une tentative de synthèse des travaux précédemment publiés concernant la toxicité humaine et animale de l'UDMH et le traitement de cette intoxication.

- III. A partir de ce troisième chapitre, l'exposé concerne les expérimentations personnelles réalisées dans le but de compléter les travaux décrits précédemment.
Ce chapitre est consacré à l'étude systématique de l'intoxication par voie intrapéritonéale : toxicité aiguë sur la souris et le rat, toxicité chronique sur le rat. Des examens anatomopathologiques, biochimiques, hématologiques sont pratiqués.

- IV. Le quatrième chapitre expose les résultats obtenus lors de l'intoxication par voie aérienne qui est la voie normale d'introduction de l'UDMH. Les toxicités aiguë et chronique sont successivement étudiées chez le rat ; les mêmes analyses que précédemment sont effectuées.

  Ce travail a imposé la fabrication d'une cage d'intoxication et la mise au point d'une technique de dosage rapide de l'UDMH dans l'air par chromatographie en phase gazeuse.

- V. Les résultats précédemment obtenus ont montré que l'UDMH provoque, entre autres atteintes spécifiques, des atteintes génitales et nerveuses : leur étude forme la texture de ce chapitre.
L'étude de la toxicité nerveuse de l'UDMH conduit à pratiquer des conditionnements à l'évitement au son sur rat et des électrocorticogrammes sur chat implanté chronique.

- VI. Ce dernier chapitre est une contribution au traitement de cette intoxication par deux types de médicaments :
  - un anticonvulsivant : 5-5,diphénylhydantoïne
  - des acides aminés : l'alphacétoglutarate d'ornithine et l'ospartate d'arginine.

- C H A P I T R E I -

D O N N E E S P H Y S I C O-C H I M I Q U E S

C O N C E R N A N T L ' U D M H

- C H A P I T R E I -

DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES CONCERNANT L'UDMH.

I N T R O D U C T I O N

Avant d'entamer l'étude toxicologique proprement dite de l'UDMH, il est nécessaire de procéder à une présentation physico-chimique de cette molécule.

Brièvement, seront exposés :

- ses constantes physiques
- ses caractéristiques chimiques
- ses techniques de dosages
- ses méthodes d'utilisation

I.- CONSTANTES PHYSIQUES DE L'UDMH -

Les chiffres cités dans ce paragraphe sont tirés d'un rapport du L.R.B.A.(*) (33).

L'UDMH est un liquide incolore et limpide aux températures ordinaires. Il possède une odeur caractéristique, à la fois ammoniacale et "de poisson avarié". Il est, par ailleurs, très soluble dans les lipides et dans l'eau.

(*) L.R.B.A. : Laboratoire de recherches balistiques aéronautiques

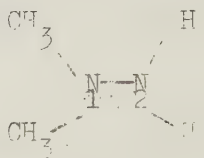
Densité à 20°C à 25°C	0,7915 0,7859
Température de fusion	-57,209°C
Température d'ébullition à pression ordinaire	63,1°C
Tension superficielle à 25°C	0,02869 g/cm
Tension de vapeur à 15,6°C à 26,7°C	0,1335 kg/cm^2 0,2179 kg/cm^2
Point-éclair (Cleveland open-cup)	-15°C
Température critique	249°C

Tableau n° 1 : Quelques constantes physiques de l'UDMH.

L'UDMH est à la fois volatil et très lipo-et hydrosoluble ce qui lui confère une grande capacité de dissémination et de fixation toxique dans l'organisme.

II.- CARACTERISTIQUES CHIMIQUES DE L'UDMH

Cette molécule est une dialcoylhydrazine asymétrique secondaire simple :



1,1diméthylhydrazine

.- Propriétés basiques

L'UDMH est une base forte, dont l'alcalinité est comparable, en solution, à celle de l'ammoniaque. De ce fait, il y a formation de sels en présence d'acides.

Elle réagit avec l'anhydride carbonique selon la réaction suivante :

$$(CH_3)_2\,N - NH_2 + CO_r \longrightarrow (CH_3)_2\,N - NH - COOH$$

.- Propriétés réductrices

Ces propriétés expliquent son utilisation comme substance combustible au contact du péroxyde d'azote. Mais tout autre oxydant fort pourrait permettre la même combustion hypergolique, comme l'acide nitrique ou l'eau oxygénée par exemple.

Cette molécule se révèle particulièrement instable en présence de l'oxygène de l'air qui la décompose, suivant le temps de contact, en une série complexe de produits de dégradation.

Enfin, l'UDMH forme, avec le mercure, des produits instables et explosifs.

.- Autres propriétés

Entre autres nombreuses propriétés, l'une d'entre elles est importante, c'est l'instabilité de l'UDMH vis à vis de l'eau.
Par ailleurs, il attaque certains métaux, même à l'état anhydre : c'est le cas du cuivre, du molybdène et des alliages à forte teneur en ces métaux. Il attaque aussi les plastiques thermodurcis et les élastomères.

III.- DOSAGES DE L'UDMH

Deux dosages principaux ont été étudiés :

- l'un par potentiométrie
- l'autre par chromatographie en phase gazeuse

.- Dosage par potentiométrie

Le principe est basé sur l'oxydation des hydrazines à l'état de chlorhydrates au moyen de l'iodate de potassium en milieu acide :

$$IO_3K + 2ClH + 2\,(CH_3)_2\,N - NH_2 \longrightarrow$$

$$3\,OH_2 + ClK + ClI + (CH_3)_2\,N - N = N - N\,(CH_3)_2$$

Cette réaction est suivie au potentiomètre avec une électrode de platine et une électrode au calomel. La première partie du dosage doit être effectuée sous atmosphère d'azote. (32)

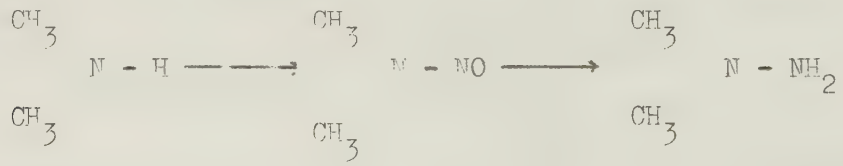
.- Dosage par chromatographie en phase gazeuse

Cette technique a l'avantage, en plus de l'UDMH lui-même, de doser les impuretés qu'il contient (34-35).

Le chromatographe employé est équipé d'un catharomètre. Le gaz vecteur est l'hydrogène. L'analyse s'effectue à l'aide de la colonne Marlophen (*). Le marlophen est un détergent du type alkylsulfonate, utilisé à la concentration de 10 p. 100 ; le support est constitué de poudre de téflon de granulométrie 35/60mesh. La chromatographie est effectuée à 90°C et le volume d'injection préconisé est seulement de 0,2 mcl, le débit du gaz vecteur étant réglé à 60ml/mn.

IV.- PURETE DE L'UDMH UTILISE

L'UDMH, utilisé au cours des expérimentations, n'est pas absolument pur. Les impuretés rencontrées proviennent de la méthode de synthèse : l'UDMH est préparé à partir de la diméthylamine qui est nitrosée, puis réduite.

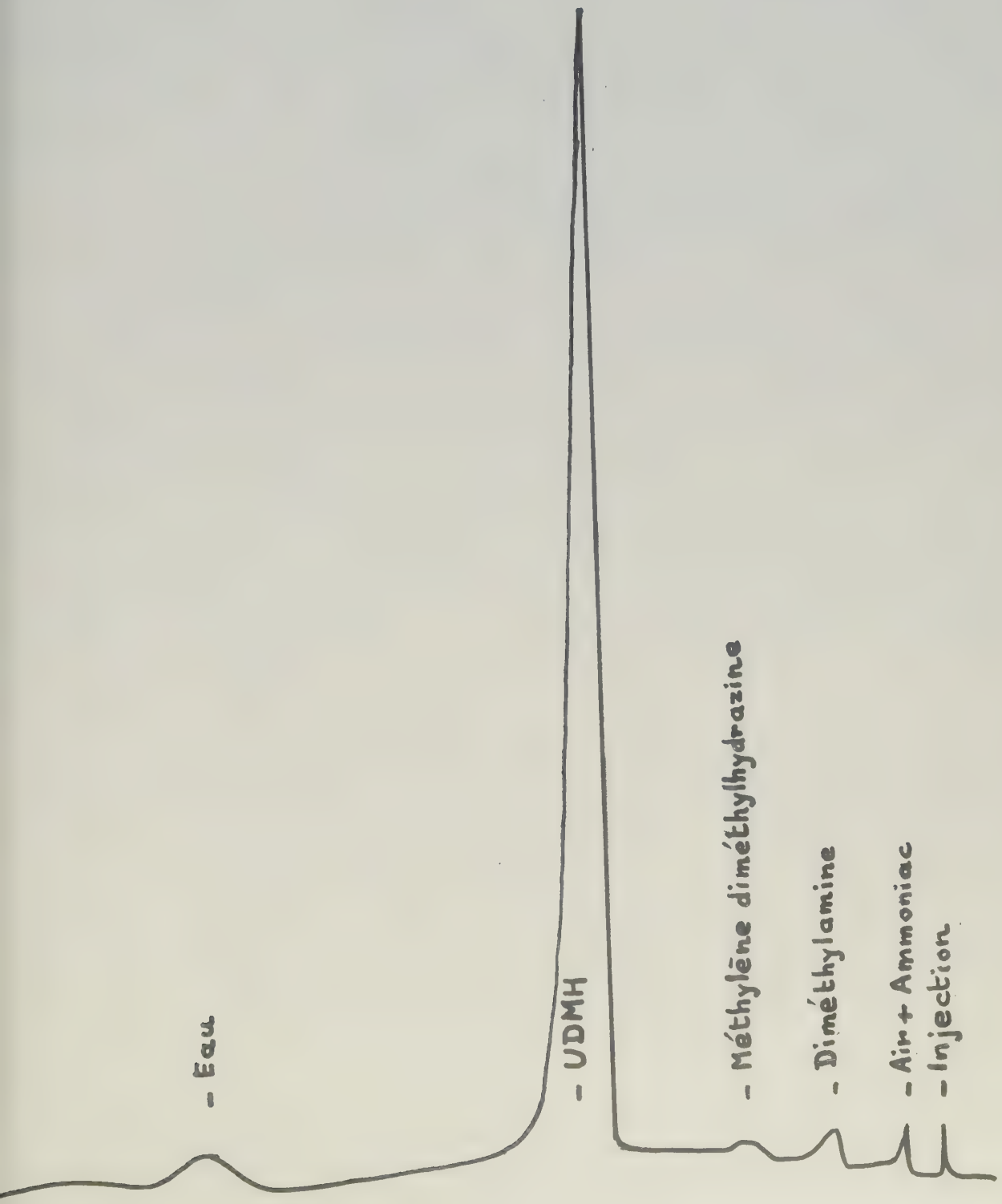


Les principales impuretés retrouvées par chromatographie en phase gazeuse, dans l'ordre de sortie, d'après leur temps de rétention, sont les suivantes : (32)

(*) Colonne Marlophen : fournie par la Société Perkin-Elmer, référence 2S 35-75.

Chromatogramme en phase gazeuse de l'UDMH utilisé –

Figure n° 1



- Ammoniac,
- Diméthylamine,
- Méthylènediméthylhydrazine,
- Eau,
- Nitrosamine diméthylée.

La figure n°1 donne le chromatogramme correspondant au produit utilisé au cours des expérimentations : il comporte environ 99 p. 100 d'UDMH pur.

La diméthylnitrosamine est tout particulièrement toxique ; mais elle n'existe jamais qu'à un taux très faible, voire même nul. L'UDMH choisi pour les expérimentations n'a jamais comporté ce toxique.

V.- TECHNIQUES D'UTILISATION DE L'UDMH

Etant donnée la grande instabilité de l'UDMH, le L.R.B.A. qui, outre une grande partie des données précédentes, a fourni la matière première, l'a délivrée en ampoules scellées sous atmosphère d'azote, permettant ainsi d'éviter toute altération du produit avant l'emploi.

L'administration du toxique à l'animal nécessite aussi des précautions. C'est pour cette raison que les dilutions aqueuses utilisées sont toujours préparées extemporanément dans l'intoxication par voie intrapéritonéale. De même, lors de l'utilisation de la voie aérienne, le mélange air + vapeurs d'UDMH risque de provoquer une dégration partielle du toxique : afin d'éviter toute erreur par excès, les dosages, concernant les concentrations d'UDMH dans l'air, sont effectués au niveau de la cage d'intoxication elle-même.

C H A P I T R E II

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA TOXICITE DE L'UDMH ET SON TRAITEMENT

C H A P I T R E II

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA TOXICITE DE L'UDMH ET SON TRAITEMENT

INTRODUCTION -

Etant donné que, pendant quelques dizaines d'années, l'UDMH a été très utilisé aux U.S.A., nombreux ont été les auteurs de ce pays qui se sont attachés à l'étude de la toxicité de l'UDMH.

Par contre, ce combustible n'est apparu en Europe que depuis une période de 10 ans environ et est, en général, peu connu des chercheurs, ce qui explique le nombre réduit de travaux européens sur ce sujet.

La tentative de synthèse qui va suivre fait appel non seulement à des publications scientifiques courantes, mais aussi à des rapports en provenance d'organismes militaires des U.S.A.

Cette synthèse comporte plusieurs parties ; successivement seront traités :

- les résultats concernant la toxicité de l'UDMH
- la fixation et l'élimination du toxique
- les médications proposées pour le traitement de cette intoxication.

I.- RESULTATS CONCERNANT LA TOXICITE DE L'UDMH

Deux remarques importantes s'imposent. Tout d'abord, la plupart des auteurs n'ont pas travaillé uniquement sur l'UDMH, mais surtout sur l'ensemble des différents dérivés de l'hydrazine ou sur

le mélange UDMH + hydrazine à parts égales qui constitue un combustible astronautique appelé "Aerozine".

La deuxième remarque découle en partie de la précédente : en effet, il ne semble pas exister de travaux qui aient tenté d'englober l'ensemble de la toxicologie de l'UDMH ; les publications ou rapports militaires ne font, en général, état que d'études partielles, parfois contradictoires, principalement à cause des différents animaux de laboratoire employés.

L'intoxication par l'UDMH semble toucher bon nombre d'organes animaux ; l'exposé qui va suivre le prouve.

.- TOXICITE NERVEUSE -

Rares sont les auteurs, à notre connaissance, qui se sont intéressés au problème de l'intoxication aiguë. Toutefois, O'BRIEN et coll. (15) dès 1964, observaient que l'UDMH amenait chez le rat la mort par arrêt respiratoire après une série de convulsions se succédant de 30 en 30 minutes ; ces auteurs ont utilisé comme voie d'administration l'injection intrapéritonéale, le contact transcutané ou l'ingestion.

D'autres comme WITKIN (31), ROTHBERG et COPE (25) font les mêmes observations, mais surtout dans le cadre d'une comparaison avec l'hydrazine et ses différents dérivés méthylés.

Du point de vue chronique, FAIRCHILD et STERMAN (9) notent chez le rat une élévation du seuil critique de la région ventrale de l'hippocampe pendant les deux premières heures après l'intoxication. WEIR et coll. (29) ont montré de leur côté l'origine prépontique des convulsions dues à l'UDMH et à d'autres dérivés méthylés de l'hydrazine. Enfin REYNOLDS et coll. (21) au cours d'intoxications chroniques brèves chez le singe relèvent une diminution des performances de cet animal.

.- TOXICITE PULMONAIRE -

Comme tout irritant des voies respiratoires, l'UDMH provoquerait un oedème aigu du poumon et une atteinte massive de la muqueuse bronchique, dans le cas de teneurs mortelles en UDMH dans l'air : WITKIN (31).

Pour des taux plus faibles en toxique, il est noté une dyspnée plus ou moins importante. Différents auteurs : COMSTOCK et Coll (5), JACOBSON et coll.(11), RINEHART et coll. (22), WEEKS et coll.(28) notent des signes d'irritation des voies respiratoires supérieures; l'intoxication chronique provoque de plus de l'emphysème.

SHOOK et COWART (26) décrivent, chez des sujets humains intoxiqués par des vapeurs d'UDMH, cette même dyspnée associée à une impression de pesanteur sternale.

.- TOXICITE LOCALE CUTANEO-MUQUEUSE -

Du point de vue oculaire, on relève toujours une irritation des conjonctives et pour des expositions plus importantes une atteinte cornéenne réversible (25).

Les lésions cutanées qui peuvent apparaître sont des brûlures de type chimique. Par ailleurs, l'UDMH serait absorbé par la peau et interviendrait alors dans l'intoxication générale.

.- TOXICITE HEPATIQUE -

Toutes les publications consultées notent que l'UDMH est nettement moins hépatotoxique que l'hydrazine elle-même ; mais cette atteinte peut être très importante chez certains animaux comme le singe : PATRICK et coll. (17) signalent une nécrose hépatique massive. En général, il s'agirait d'une dégénérescence graisseuse légère avec dépôts d'hémosidérine (15-17).

Chez l'homme, les tests hépatiques sont gravement perturbés ainsi que l'ont observé SHOOK et COWART (26) et HALL (10).

.- TOXICITE RENALE -

Certains auteurs, comme PATRICK et coll., notent des néphrites interstitielles avec accumulation de lipides au niveau des cellules des tubes proximaux.

.- ATTEINTES HEMATOLOGIQUES -

Les conclusions des auteurs sont dans ce domaine très divergentes : il est cité des anémies hémolytiques, parfois masquées par des hémoconcentrations, des leucopénies ou des leucocytoses. Pour quelques auteurs les myélogrammes montreraient des signes de régénération.

CIER et coll.(4), en intoxication subchronique, remarquaient une fragilisation des hématies objectivée chez la souris par une diminution de la "demi-vie apparente" des hématies qui passe de 15 à 6 jours.

Enfin chez l'homme, SHOOK et COWART (26) relèvent une leucocytose accentuée.

.- AUTRES SIGNES BIOLOGIQUES -

Certains auteurs ont noté une hyperglycémie (15,17), une hypérammoniémie (15), d'autres une hyperbilirubimémie. De plus, suivant Mac KENNIS et coll.(13), certains enzymes subiraient une augmentation : en particulier, les transaminases et phosphatases alcalines.

L'UDMH a, par ailleurs, une proche parenté avec certaines hydrazines utilisées en chimiothérapie du cancer : le problème d'une éventuelle action antimitotique de l'UDMH est posé, d'autant que l'un de ces dérivés d'oxydation incomplète, la diméthylnitrosamine est bien connue pour provoquer des tumeurs expérimentales (20).

.- COMMENTAIRES -

Tous les auteurs s'accordent pour conférer une grande

importance aux symptômes nerveux qui se manifestent lors de l'intoxication aiguë par l'UDMH.

Du point de vue de l'intoxication chronique, il semble qu'en général, on insiste beaucoup plus sur les atteintes hépatorénale et pulmonaire que sur l'atteinte nerveuse. Mais, l'accord ne se réalise plus quand il s'agit de l'action de l'UDMH sur le sang. Il faut noter qu'il n'est jamais signalé d'atteinte de la sphère génitale.

II.- FIXATION ET ELIMINATION DE L'UDMH -

Presque tous les organes sont plus ou moins touchés par l'UDMH ; ceci s'explique par la solubilité double de ce corps à la fois dans l'eau et les lipides.

Du point de vue excrétion du toxique, il semble que l'UDMH est assez facile à éliminer.

.- FIXATION DE L'UDMH -

REED et coll. (18) ont procédé à une détermination de la distribution de l'UDMH-C^{14} chez le rat. Ces auteurs administrent aux rats, 11mg /kg d'UDMH-C^{14} à un niveau radiochimique de 74 microcuries par animal par voie intrapéritonéale. Les animaux utilisés ont un poids moyen de 268g. Les analyses radiochimiques sont réalisées 4 heures après l'injection.

(le tableau de la page suivante donne les résultats obtenus par ces auteurs)

ORGANE	Poids d'organe frais en g.	Microcuries par organe	p.100 de l'administration totale	Millémicrocuries par g. de poids frais
CO_2 expiré	-	8,6	11,7	-
Sang	-	1,5	2,1	-
Urine	-	31,7	42,9	-
Foie	9,5	2,2	3,1	244
Reins	2,1	0,4	0,6	215
Cerveau	1,5	0,1	0,1	59
Rate	0,7	0,1	0,2	202
Petit intestin	8,0	1,5	2,1	196
Coecum	4,7	0,4	0,5	75
Estomac	2,2	0,5	0,7	201
Colon	1,3	0,1	0,2	111
Contenu du colon	1,6	0,4	0,6	395
Poumons	2,3	0,2	0,4	118
Coeur	1,0	0,1	0,1	59
Gonades	6,0	0,5	0,7	78
Pancréas et Mésentère	2,0	0,5	0,5	158
Muscle	-	-	-	83

Tableau n° 2 : Distribution d'UDMH-C^{14} dans les tissus chez le rat d'après REED et coll. (18)

Les résultats du tableau précédent montrent une distribution pratiquement uniforme du carbone 14 dans les tissus analysés. Dans le laps de temps de 4 heures, environ 33p.100 de l'UDMH ont été éliminés. La remarque qui s'impose, c'est le pourcentage important d'UDMH dans les urines et l'air expiré.

BACK et coll. (1) ont réalisé le même type d'expérience sur le lapin ; comme précédemment pour le rat il ne semble pas exister de distribution préférentielle de l'UDMH-C^{14} : ceci est dû probablement à l'hydrosolubilité du toxique.

.- ELIMINATION DE L'UDMH -

L'élimination de l'UDMH semble importante d'après le tableau précédent, puisque les pourcentages, les plus notables, de traceurs sont observés dans les urines et l'air expiré.

Cette élimination a été étudiée par d'assez nombreux auteurs, soit par dosages colorimétriques (6), soit par administration d'UDMH marqué au Carbone 14 (18). BACK et coll (1) et DOST et coll.(7) ont montré que,quelle que soit la dose unique injectée, environ 50p.100 sont éliminés par les urines en 48 heures ; la concentration urinaire en UDMH serait donc un signe très utile pour le diagnostic de l'intoxication.

REED et coll.(18) à l'aide d'UDMH-C^{14} ont pu montrer que l'UDMH subit une rapide métabolisation chez le rat. On retrouve le carbone 14, soit, dans l'anhydride carbonique expiré, soit, dans les urines sous forme d'UDMH ou de produits de dégradation : dans le cas d'intoxication faible, c'est 5 à 6 heures après l'injection que l'on commence à trouver le carbone 14 dans l'air expiré et les urines.

En conclusion, tous ces auteurs confirment l'élimination relativement facile de l'UDMH ; il est regrettable, toutefois, quel les mêmes expériences n'aient pas été entreprises avec de l'UDMH marqué sur les deux azotes.

.- COMMENTAIRES -

L'UDMH est donc assez facilement détruit dans l'organisme puis éliminé sous forme,soit d'UDMH,soit de ses produits de dégradation (substances azotées et CO_2). Cette bonne élimination compense, en particulier, la facile fixation du toxique sur les différents or-

ganes, grâce aux propriétés de solubilité de l'UDMH à la fois dans l'eau et les lipides.

III.- TRAITEMENTS PROPOSES CONTRE L'INTOXICATION PAR L'UDMH -

Bon nombre de médications ont été essayées avec plus ou moins de succès.

Mais quel que soit le traitement proposé, tous les auteurs, en particulier les médecins, qui ont été confrontés à des cas d'intoxication humaine par l'UDMH, s'accordent pour insister sur l'urgence de pratiquer les traitements symptomatique et local.

.- TRAITEMENT LOCAL -

Il s'agit principalement d'empêcher la pénétration du toxique par voie cutanée et cornéenne : le lavage à l'eau courante est la technique d'urgence préconisée par tous les auteurs.

S'il y a eu pénétration, donc irritation, la peau sera traitée comme dans le cas d'une brûlure. Pour les yeux des instillations de collyres antibiotique et anesthésique sont nécessaires.

Certains auteurs recommandent d'employer l'acide acétique à 5 p.100 pour le lavage de la peau et l'acide borique à 3 p.100 pour le lavage des yeux ; en effet, l'UDMH est un corps fortement alcalin et il est urgent de neutraliser son action.

.- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'INTOXICATION GENERALE -

- Atteinte nerveuse -

Ce type de traitement donnerait rarement de bons résultats : mais il ne peut et ne doit pas être négligé. WITKIN et WEATHERBY (30) ont obtenu des résultats valables par injections répétées de barbituriques sur des souris intoxiquées par la méthylhydrazine, mais ils ont échoué sur le chien. WEIR et coll. (29) ont démontré l'efficacité du phénobarbital sur l'intoxication par l'UDMH.

Dans les cas d'agitation, voire même de convulsions ou d'épilepsie, il est donc utile d'employer les barbituriques. Il faut néanmoins le faire avec prudence, afin de ne pas amener une dépression respiratoire, comme effet secondaire.

Au cours de cette revue bibliographique, il ne semble pas qu'ait été préconisée l'utilisation d'antiépileptiques dans le cas d'intoxication grave.

- Atteinte hépatique -

Le traitement proposé est du type de celui de l'hépatite virale : les corticoïdes sont recommandés.

- Autres atteintes -

En cas d'anémie, il est nécessaire de procéder à une transfusion. De même, l'oedème aigu du poumon ou une déficience respiratoire sont justiciables d'un traitement symptomatologique.

- Diurèse -

Une réhydratation de l'intoxiqué s'impose pour aider à l'élimination du toxique. Elle devra être prudente et se pratiquer sous contrôle électrolytique, avec administration de cardiotoniques. Les diurétiques doivent être proscrits.

.- TRAITEMENT SPECIFIQUE DE L'INTOXICATION GENERALE -

- Chlorhydrate de pyridoxine -

C'est le chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B_6) administré par voie parentérale qui parait être ce traitement spécifique. Il faut noter que le pyridoxal est à proscrire car il aggrave les convulsions.

REEVES (19) administre en 1961, 100mg/kg d'UDMH qui provoquent l'apparition de crises convulsives ; elles sont stoppées par une dose de 20mg/kg de pyridoxine.

SCHNEIDER (27) conseille pour le traitement humain, une dose de 25mg/kg administrée dès les premiers symptômes : cette dose sera injectée à raison de 25 p.100 par voie intraveineuse et 75 p.100 par voie intramusculaire. Ces injections peuvent être répétées si besoin en est. La pyridoxine est, pour cet auteur, très bien tolérée.

- Autres médications -

Se basant sur la réaction chimique de l'hydrazine avec les groupements carbonyliques des acides alphacétoniques, O'LEARY et coll. (16) administrent à titre préventif de l'acide alphacétoglutarique à des souris et obtiennent des résultats intéressants par voie orale.

D'autres auteurs se sont orientés vers des thérapeutiques utilisant des acides aminés ou dérivés plus ou moins proches du cycle de l'urée. Ainsi ROBERTS et coll. (23) obtiennent d'excellents résultats avec la L-arginine à titre préventif ou curatif chez des animaux différents ; ces auteurs conseillent chez l'homme une perfusion de 20 grammes de chlorhydrate de L-arginine, dose qui n'entraîne pas d'effets secondaires. ROBERTS et coll. (24) essayent aussi l'acide L-glutamique et uneassociation : L-arginine + acide L-glutamique + L-alanine.

Tous les essais rapportés ci-dessus s'adressent à la prévention ou au traitement d'une intoxication par l'hydrazine. Pour WEIR et coll (29), l'arginine est sans action sur les effets toxiques de l'UDMH ; ils conseillent l'utilisation de la paranitrobenzaldéhyde, qui semble leur avoir donné quelques résultats.

MEDINA et coll. (14) se sont intéressés au traitement de l'intoxication par l'aerozine (mélange d'UDMH 50 p.100 et d'hydrazine 50 p.100) ; pour eux, le meilleur traitement consisterait en une association d'arginine, d'acide glutamique et de pyridoxine.

.- COMMENTAIRES -

Il apparaît à la suite de cette étude, que s'il ne faut pas négliger le traitement symptomatique, le traitement spécifique reste le plus important ; il consiste principalement en l'administration de pyridoxine seule ou associée avec certains acides aminés. Il faut signaler toutefois que la plupart de ces travaux ont été réalisés sur l'hydrazine et non sur l'UDMH.

CONCLUSION

Cette étude rapide des publications concernant l'intoxication par l'UDMH montre bien souvent que les auteurs ne se sont préoccupés de l'UDMH que de façon secondaire ; leur intérêt se portait plutôt sur l'ensemble constitué par l'hydrazine et ses dérivés et parmi eux l'UDMH.

Cette substance n'en apparaît pas moins comme un toxique dangereux parce que volatil et se fixant sur tous les organes. Mais il s'élimine d'une manière relativement facile dans les urines et l'air expiré.

Il provoque des accidents mortels dont les symptomes principaux sont d'origine nerveuse. L'atteinte chronique semble, aux auteurs, plutôt hépatorénale et pulmonaire. Du point de vue hématologique, les avis sont partagés, sinon contradictoires.

Enfin, si la pyridoxine est le traitement spécifique le meilleur contre l'intoxication par l'UDMH, son pouvoir thérapeutique ne paraît pas sans faille.

Beaucoup de problèmes semblent donc encore à résoudre, telle peut être la conclusion de cette étude bibliographique. Le présent travail tente de proposer des solutions à certains d'entre eux.

- C H A P I T R E III -

INTOXICATIONS AIGUE ET CHRONIQUE

PROVOQUEES PAR L'UDMH ADMINISTRE

PAR VOIE INTRAPERITONEALE

- C H A P I T R E III -

INTOXICATIONS AIGUE ET CHRONIQUE PROVOQUEES PAR L'UDMH ADMINISTRE PAR VOIE INTRAPERITONEALE

INTRODUCTION -

Les chapitres précédents concernent une étude biblicgraphique de l'UDMH du point de vue physico-chimique et toxique. L'étude se poursuit par l'exposé des expérimentations personnelles menées sur la toxicité de l'UDMH.

La principale voie de pénétration de ce toxique est la voie aérienne (cutanéo-muqueuse et pulmonaire). Or, il est pratiquement impossible par cette voie de connaître les doses réellement inspirées.

Il paraît donc nécessaire au cours d'une phase préliminaire, d'étudier l'intoxication intrapéritonéale pour servir de référence à l'intoxication aérienne.

Ces expérimentations sont faites avec de petits animaux de laboratoire : souris et rats nourris avec leur "aliment composé complet U.A.R. entretien" respectif. Ces animaux reçoivent, par ailleurs, de faibles rations quotidiennes de fruits et légumes frais.

Une précision doit être apportée, concernant la façon de préparer l'UDMH qui est injecté. Le premier chapitre a permis de rappeler la grande instabilité de ce toxique, en particulier, en présence d'eau : il est pourtant nécessaire de préparer des dilutions aqueuses d'UDMH. Ces dilutions sont donc réalisées extemporanément.

Elles sont toujours peu concentrées (5,10 ou 20g par litre suivant le volume à administrer) ; des essais préliminaires montrant que l'alcalinité faible de ces solutions (pH 8 à 9 environ) n'entraîne aucune ulcération, même après des injections intrapéritonéales journalières répétées pendant 40 jours, il n'est pas utile de tamponner les dilutions.

Dans un premier temps, les doses létales sont recherchées sur souris, puis sur rat mâle.

Dans un second temps, l'étude porte sur l'intoxication chronique, l'animal employé étant le rat mâle.

I.- INTOXICATION AIGUE -

.- INTOXICATION AIGUE CHEZ LA SOURIS -

Pour mener cette expérimentation, deux séries de 140 souris Swiff sont employées. Dans les deux cas, 7 lots de 20 souris (10 mâles et 10 femelles de poids moyens respectifs 24 et 21g)reçoivent différentes doses mortelles.

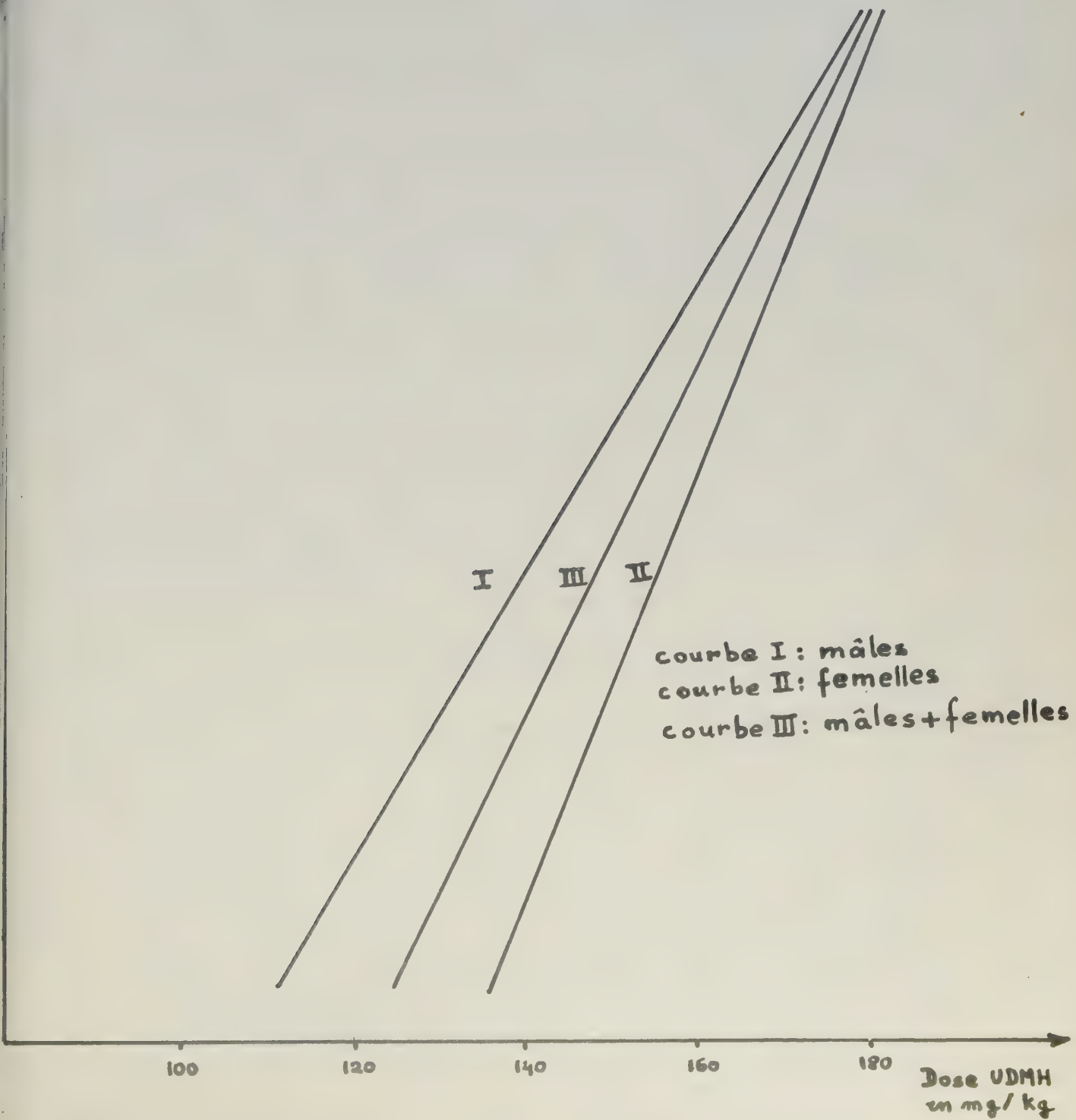
Doses injectées en mg/kg	Nombre de souris	Pourcentage de mortalité
80	20	0
100	40	0
110	20	5
120	40	15
140	40	25
150	20	45
160	40	60
180	40	90
200	20	100

Tableau n° 3 -

Courbes des probits de l'intoxication aiguë des souris par voie intrapéritonéale.

Probits

Figure n° 2



Le tableau nº 3 donne les pourcentages de mortalité chez la souris au cours de l'intoxication aiguë en fonction des doses uniques d'UDMH administrées par voie intrapéritonéale.

Les souris, à partir de la dose 100mg/kg, subissent des crises convulsives toniques. La mort intervient en phase excitatrice tonique en une à cinq heures après 3 à 9 crises.

Le calcul, par la méthode des probits de travail, permet de fixer les doses létales suivantes pour la souris :

- Dose létale 100p. 100 : 190mg/kg
- Dose létale 50p. 100 : 151mg/kg
- Dose maximum tolérée : 112mg/kg

Pour la souris le domaine de l'intoxication aiguë est supérieur à 110mg/kg.

Une remarque s'impose : si la plus grande résistance des femelles à l'intoxication est un phénomène connu, elle est pour l'UDMH très marquée aux doses létales basses. En effet, la comparaison des courbes respectives des mâles et des femelles montre que la DL 50 pour ces dernières est nettement supérieure à celle relevée pour les mâles. Le tableau suivant permet la comparaison des chiffres obtenus.

Doses injectées en mg/Kg	Nombre d'animaux (mâles ou femelles)	Pourcentage de mortalité	
		mâles	femelles
80	10	0	0
100	20	0	0
110	10	10	0
120	20	15	0
140	20	40	10
150	10	50	30
160	20	70	55
180	20	90	90
200	10	100	100

Tableau nº 4 -

Le tableau n° 4 fait une comparaison des pourcentages de mortalité chez les souris mâle et femelle, après intoxication aiguë par l'UDMH intrapéritonéal.

Le tableau suivant donne les doses létales caractéristiques comparées pour les mâles et les femelles.

Doses	Mâles	Femelles
DL 100	190mg/kg	190mg/kg
DL 50	145mg/kg	159mg/kg
DMT	98mg/kg	122mg/kg

Tableau n° 5 : Comparaison des doses létales respectives des souris mâles et femelles après intoxication par l'UDMH intrapéritonéal.

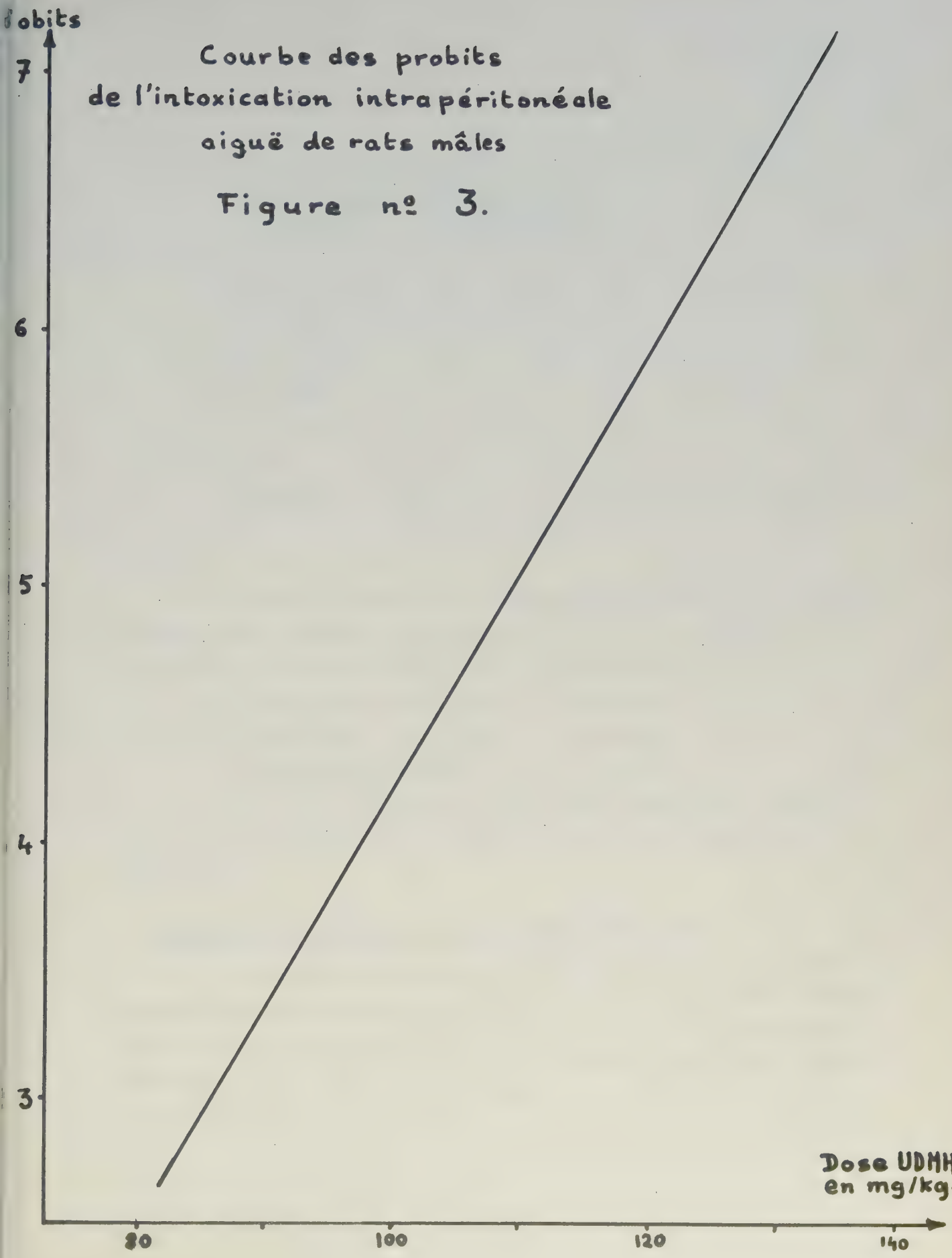
A la suite de ces expérimentations, il a paru intéressant d'accoupler les souris survivantes afin d'examiner leur descendance : elle se révèle normale en tous points jusqu'à la troisième génération incluse. Mais cette observation permet aussi de mettre en évidence l'existence d'une stérilité des mâles, temporaire ou définitive ; ce fait est peut-être en relation avec la plus grande sensibilité des mâles à l'intoxication par l'UDMH. L'exposé de cette expérience sera repris au cours du Chapitre V.

.- INTOXICATION AIGUE CHEZ LE RAT -

Afin d'éviter cette dissociation des courbes d'intoxication entre mâles et femelles, les expérimentations sur les rats ne portent que sur des mâles. Six lots de 20 animaux pesant 170 $\pm$ 12g reçoivent des doses variées. Les pourcentages de mortalité sont donnés dans le tableau suivant :

Courbe des probits
de l'intoxication intrapéritonéale
aiguë de rats mâles

Figure nº 3.



Doses injectées en mg/kg	Pourcentages de mortalité
80	0
100	20
110	50
115	70
120	80
140	100

Tableau n° 6 : Pourcentages de mortalité chez le rat mâle, au cours de l'intoxication aiguë par l'UDMH intrapéritonéal.

Les rats meurent en une à deux heures, après avoir subi une à quatre crises toniques. Le calcul par la méthode des probits de travail permet de fixer les doses létales suivantes pour le rat mâle :

- Dose létale 100p. 100 : 131mg/kg
- Dose létale 50p. 100 : 108mg/kg
- Dose maximum tolérée : 86mg/kg

Donc, pour les rats, le domaine de l'intoxication aiguë se situe au-delà de 86mg/kg. Le rat mâle est donc moins résistant que la souris mâle.

.- MANIFESTATIONS NERVEUSES LORS DE L'INTOXICATION AIGUE -

En intoxication mortelle par voie intrapéritonéale, le même processus évolutif semble se reproduire avec différentes phases successives, qui ne se retrouvent toutes que pour des doses à peines supérieures à la dose maximale tolérée. Pour des taux très élevés, certains stades, décrits ci-après, sont supprimés :

a) - Inquiétude et besoin de fuite
b) - Sorte de prostration et vasodilatation superficielle
c) - Halètement, interrompu parfois par de profonds mouvements expiratoires spasmodiques.
   - Gêne dans la démarche (principalement de l'arrière-train)
   - Cyanose
d) - Phase excitatrice avec réaction violente aux bruits, troubles toniques (queue raide, tremblement, maladresse accentuée), parfois apparition d'une crise convulsive clonique puis tonique
e) - Mort au cours d'une phase excitatrice tonique.

O'BRIEN et coll. (15) avaient déjà noté, en 1962, ces stades successifs chez le rat ; ce sont les mêmes chez la souris. Mais, contrairement aux auteurs cités, pour qui les premières convulsions des animaux intoxiqués débutent après 90 minutes, elles semblent dans les expérimentations décrites précédemment débuter 30 à 45 minutes après l'injection chez le rat et chez la souris 45 à 70 minutes. Les convulsions se produisent ensuite chez le rat au rythme d'une toutes les 30 minutes environ, entrecoupé de phase de repos, ou l'on revient au stade C (halètement, gêne dans la démarche, cyanose) ; le rat meurt après 1 à 4 crises convulsives au bout de 1 à 2 heures. Quant à la souris, les convulsions sont plus rapprochées (toutes les 15 à 20 minutes) et elles meurent 1 à 3 heures ensuite, après 3 à 9 crises convulsives. Les rats et les souris survivant après 2 et 3 heures respectivement n'ont plus de crises et sont conservés dans le but de rechercher les séquelles éventuelles de l'intoxication et d'examiner leur durée de vie ; apparemment il ne semble subsister aucune séquelle, le comportement des animaux paraît normal, ainsi que leur durée de vie.

.- ETUDES ANATOMOPATHOLOGIQUES - HEMATOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES -

- Etudes anatomopathologiques

a) - Etu e macroscopique

L'autopsie n'a pas montré de modifications notables, d'autant que la mort survient dans les trois heures au maximum après l'injection et que le tableau symptomatique semble être principalement nerveux.

b) - Etude microscopique

Toutefois, les recherches histologiques n'ont montré aucune atteinte nette des cellules cérébrales ; on trouve, néammoins, quelques aspects de dégénérescence trouble au niveau des cellules de Purkinje, du vermis, des cellules pyramidales des lobes temporal et pariétal gauches.

Par ailleurs, on trouve peu de lésions évidentes. On note, toutefois, quelques altérations rénales caractérisées par la modification de quelques néphrons : glomérules rétractés, aspect dégénératif de certaines cellules du revêtement des tubes contournés distaux et des tubes collecteurs. Ces lésions ne sont pas généralisées.

Les autres organes, en particulier foie et poumons, ne paraîssent pas altérés.

Chez les mâles, souris ou rats, on relève d'assez nombreux cas (34p. 100 environ) d'atrophies testiculaires : ces atrophies peuvent être bi- ou uni-latérales avec parfois dégénérescence sertolienne et azoospermie.

- Etudes hématologiques et biochimiques -

Sur chaque animal, on pratique des numérations et des formules sanguines, ainsi que des analyses biologiques (glucose, lipides totaux cholestérol, urée, ammoniac sanguins).

Toutes ces analyses ont donné des résultats identiques à ceux trouvés chez les témoins.

De plus, la recherche et le dosage d'UDMH dans le sang et les urines, ne permettent que la mise en évidence de traces indosables (la technique de dosage utilisée est exposée page 34).

II.- INTOXICATION CHRONIQUE CHEZ LE RAT -

Les expériences ne portent que sur des rats mâles, pour éliminer comme lors de l'intoxication aiguë, une éventuelle dissociation des réactions entre sexe : ces rats ont au début de l'expérimentation un poids de 173 ± 15g.

Les doses injectées journellement et pendant 44 jours sont les suivantes :

- 1mg/kg
- 2,5mg/kg
- 5mg/kg
- 15 mg/kg
- 25 mg/kg
- 40 mg/kg
- 80 mg/kg

} par jour et sur 20 animaux dans chaque lot

Pendant toute cette période de 44 jours, les animaux sont pesés quotidiennement ainsi que les 20 animaux témoins.

Ils sont ensuite sacrifiés par électrocution et autopsiés. On recueille le sang pour des analyses biochimiques et hématologiques. De plus, les viscères sont prélevés pour une recherche anatomopathologique. Enfin, on procède à un prélèvement de moelle sternale pour une étude du myélogramme.

.- COURBES PONDERALES -

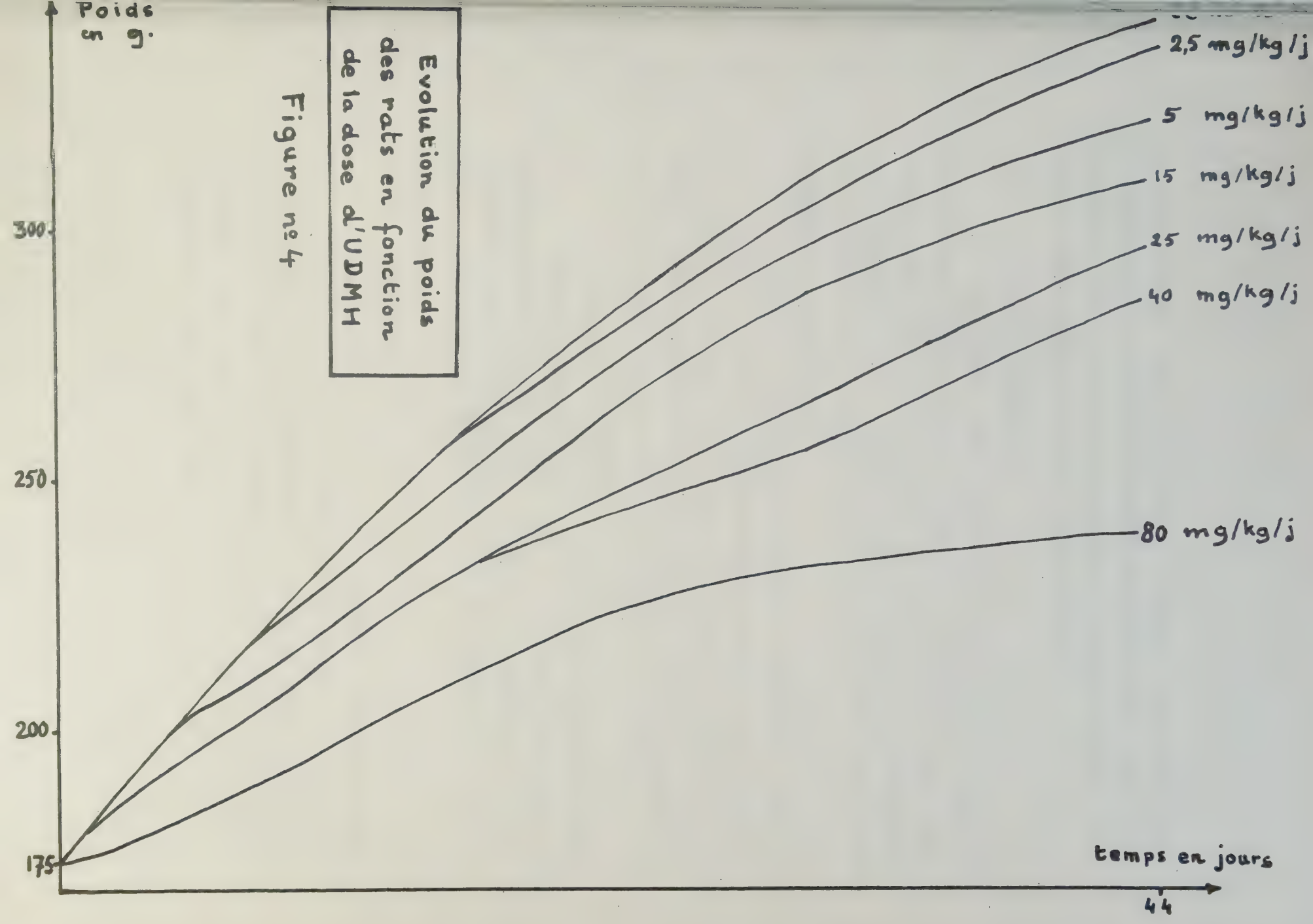
La figure n° 4 schématise les différentes courbes de poids moyennes, obtenues en fonction des doses d'UDMH injectés.

- Doses de 1 et 2,5 mg/kg/jour

La prise de poids des animaux n'est pour ainsi dire pas influencée par l'injection quotidienne de toxique. Pour les animaux recevant 1mg/kg/jour, leur courbe de croissance est même pratiquement confondue avec celle des témoins.

- Doses de 5 - 15 - 25 et 40mg/kg/jour

A ces doses, on relève des variations plus nettes que pour



Evolution du poids des rats en fonction de la dose d'UDMH

Figure nº 4

les lots précédents. Mais en 44 jours, la différence des poids atteints par les témoins et les animaux recevant 40mg/kg/jour n'est que de 55g en moyenne : l'UDMH, d'ores et déjà, semble ne pas faire preuve d'une grande toxicité chronique par voie intrapéritonéale.

- Dose de 80mg/kg/jour

Ce taux pourtant très proche de la D.M.T. (86mg/kg) n'a jamais donné pour aucun des 20 animaux en cause ni amaigrissement, ni même un arrêt de la croissance. Toutefois, le rythme de croissance est notablement ralenti. Le fait de ne jamais obtenir ni la mort, ni l'amaigrissement des rats montre bien que la toxicité de l'UDMH n'est très affirmée.

.- RESULTATS HEMATOLOGIQUES -

Concernant le sang, un certain nombre d'analyses est pratiqué : il s'agit de dosages d'hémoglobine, d'hématocrites, de numérations-formules sanguines. Par ailleurs, sur des prélèvements de moelle sternale, des myélogrammes sont effectués. Ce dernier examen est seulement mis en oeuvre pour des animaux recevant 25,40 et 80mg/kg/jour.

- Dosages d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine ne subit que des variations statistiquement normales comparativement à celles des témoins ; toutefois, pour des animaux recevant 80mg/kg/jour, un faible pourcentage, de l'ordre de 30p. 100, montre une baisse sensible de ce taux jusqu'à 75 et même 65p. 100.

- Hématocrites

Les résultats relevés pour l'hémoglobine se retrouvent ici. En effet, pour les animaux recevant une dose proche de la D.M.T., l'hématocrite est légèrement touché et montre une légère diminution au bout de 44 jours : 38 $\pm$ 5ml/100ml chez les témoins. Pour les rats recevant des taux plus faibles d'UDMH, il n'y a pas de variations notables par rapport aux témoins.

- Numération des hématies

L'aspect et la taille des hématies des rats intoxiqués est semblable à celle des témoins.

Du point de vue numération, on relève dans la littérature, que le taux normal des hématies par mm^3 est très variable chez le rat : 6 à 10 millions d'hématies par mm^3. En fait, les témoins de cette expérimentation-ci, ont donné des chiffres beaucoup plus serrés : 7 260 000 ± 300 000 hématies / mm^3. Pour des doses faibles d'UDMH.

Pour les doses faibles d'UDMH (1 et 2,5 mg/kg/jour) la moyenne ne varie pas, mais les écarts de part et d'autre de cette moyenne sont plus larges.

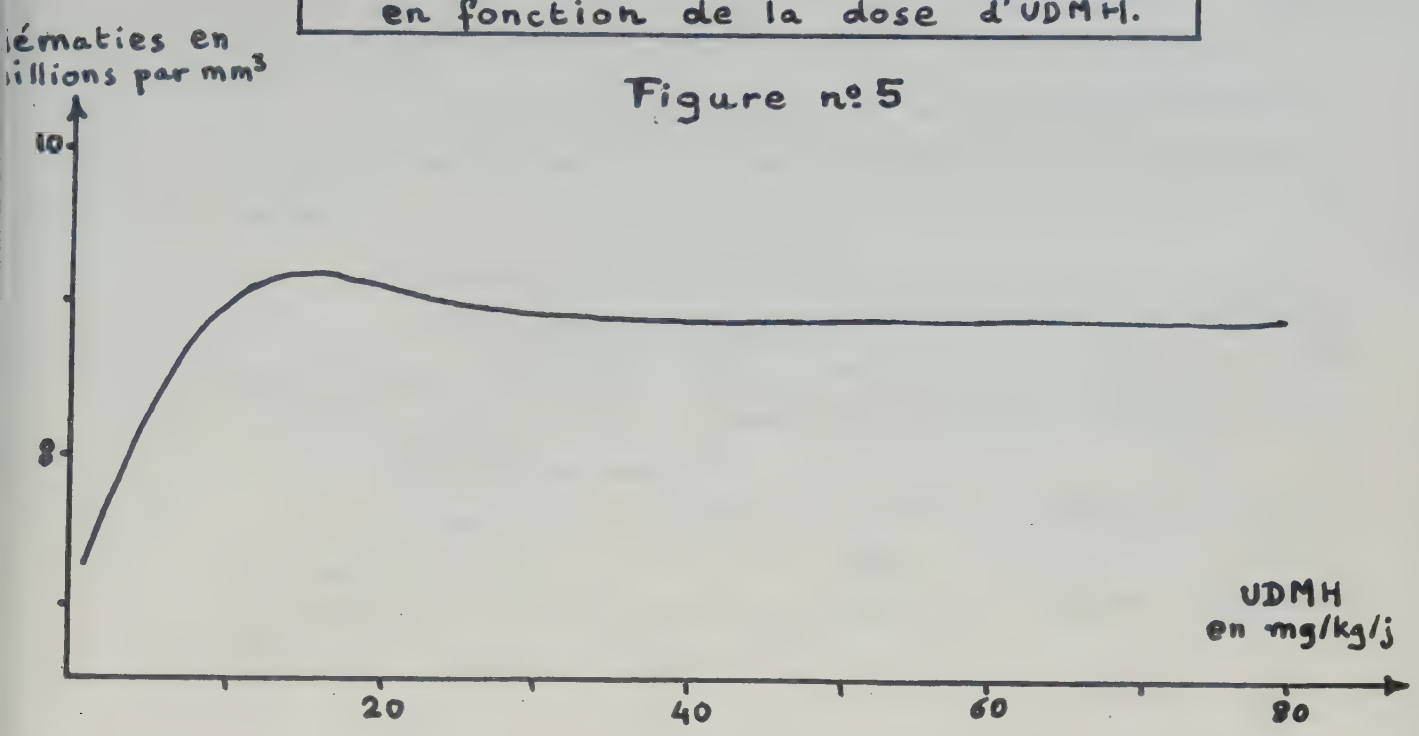
On assiste, ensuite, a une augmentation du nombre des hématiespour les animaux recevant 5 et 15 mg. Au-dessus de ces taux s'établit une sorte de palier. La figure n° 5 donne la courbe du nombre des hématies en fonction de la dose d'UDMH reçue : elle n'a qu'une valeur indicative.

Taux d'UDMH reçus par les animaux (voie I.P.) en mg/kg/jour	Numération des hématies en millions par mm^3
Témoin	7,26 ± 0,3
1mg/kg/jour	7,15 ± 0,5
2,5mg/kg/jour	7,42 ± 0,74
5mg/kg/jour	8,3 ± 0,9
15mg/kg/jour	9,22 ± 0,6
25mg/kg/jour	8,77 ± 0,16
40mg/kg/jour	9,07 ± 0,5
80mg/kg/jour	8,91 ± 1,7

Tableau n° 7 : Nombre d'hématies par mm^3 en fonction de la dose d'UDMH injectée par voie intra-péritonéale.

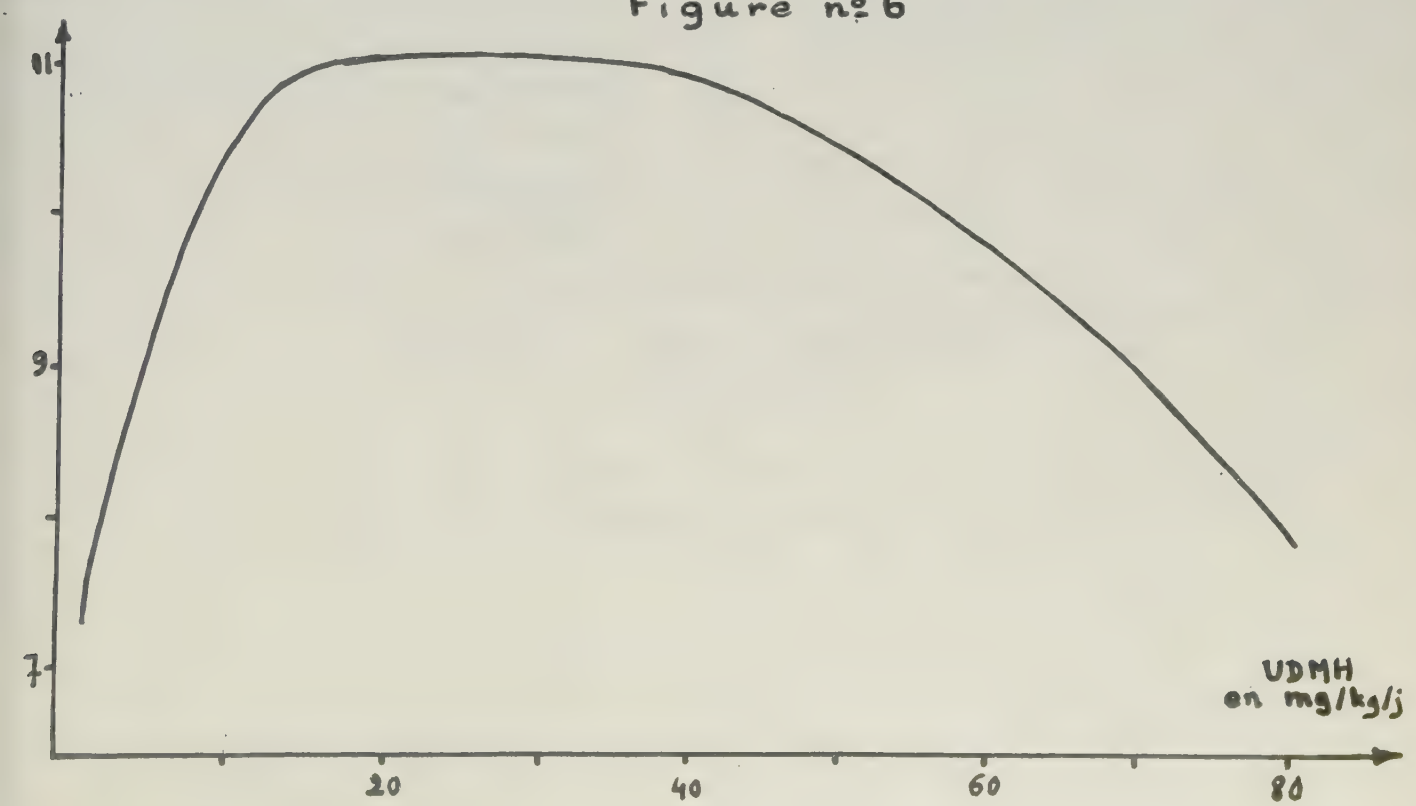
Evolution du nombre des hématies en fonction de la dose d'UDMH.

Figure nº 5



Evolution du nombre des leucocytes en fonction de la dose d'UDMH

Figure nº 6



D'après ce tableau, on note que les variations restent dans les limites de la normale fixée par la littérature (6 à 10 millions par mm^3).

Numération des leucocytes

De même que pour les hématies le taux normal des leucocytes par mm^3 serait très variable chez le rat : de 5 000 à 21 000. Au cours de cette expérimentation, les témoins ont fourni les chiffres suivants : 7 330 ± 500 leucocytes par mm^3.

Comme pour les hématies, on relève une augmentation du taux des leucocytes pour des taux d'intoxication de l'ordre de 5 à 15 mg/kg/jour, puis un palier pour 25 et 40mg/kg/jour, enfin une baisse sensible pour 80mg/kg/jour (figure n° 6).

Taux d'UDMH reçus par les rats (voie I.P. en mg/Kg/jour	Nombre de leucocytes par mm^3
Témoin	7 330 ± 500
1mg/kg/jour	7 450 ± 500
2,5mg/kg/jour	7 210 ± 700
5mg/kg/jour	9 500 ± 1 200
15mg/kg/jour	11 300 ± 1 400
25mg/kg/jour	11 050 ± 1 600
40mg/kg/jour	11 300 ± 2 400
80mg/kg/jour	8 030 ± 1 200

Tableau n° 8 : Nombre de leucocytes par mm^3 en fonction de la dose d'UDMH injectée par voie intrapéritonéale.

Il n'a jamais, au cours de ces examens, été relevé de formes leucocytaires anormales ou immatures dans le sang circulant.

Dans le cas des leucocytes, les variations relevées sont, elles aussi, comprises dans les limites normales.

- Formules leucocytaires

Le tableau suivant présente les formules leucocytaires moyennes suivant les taux d'UDMH reçus par les animaux. Il faut noter que le rat a une formule inverse de l'humain du point de vue neutrophiles et lymphocytes.

Taux d'UDMH en mg/kg/jour.	Neutrophiles en p.100	Eosinophiles en p.100
Témoins	17,7 ± 2,3	2,3 ± 0,7
1	17,3 ± 2,8	2,3 ± 1,1
2,5	13,4 ± 3,9	1,8 ± 1
5	9,2 ± 3,8	2 ± 1,2
15	6,6 ± 4,6	0,8 ± 0,6
25	38,7 ± 11	1 ± 0,9
40	44,0 ± 10	0
80	52,5 ± 12,5	0

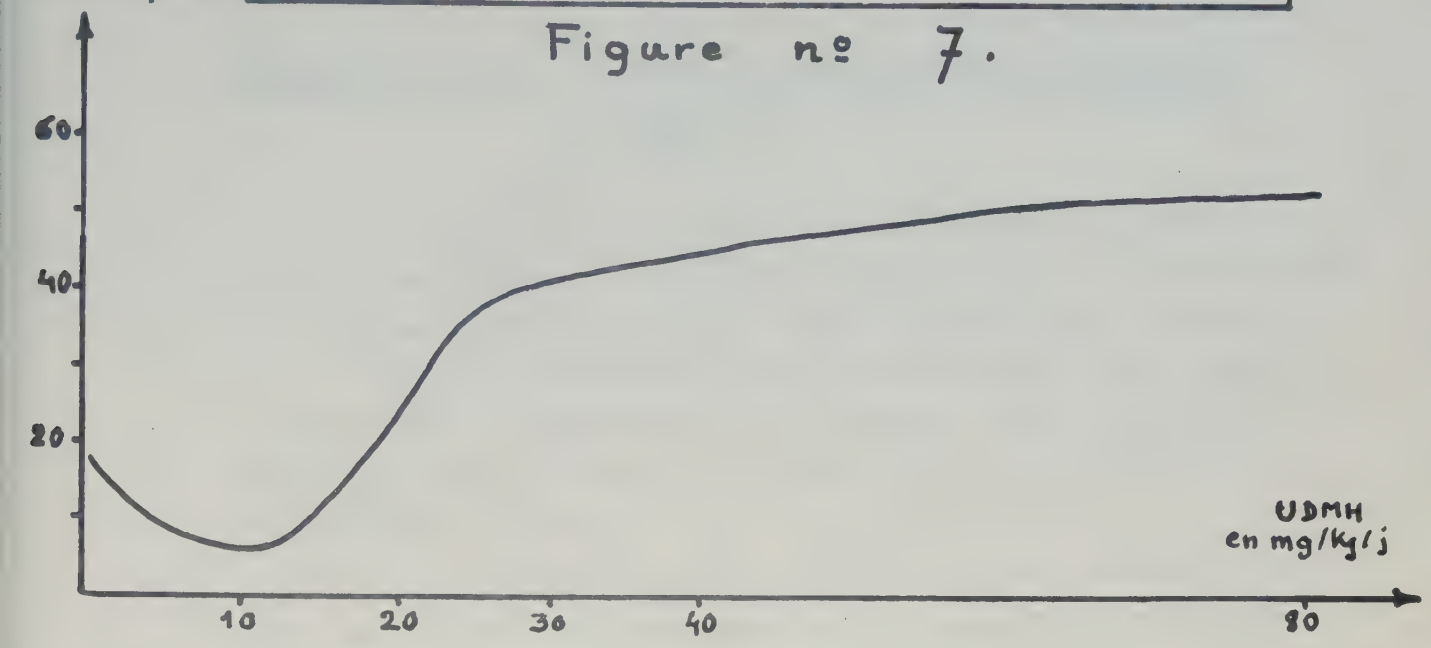
Tableau nº 9

Taux d'UDMH en mg/kg/jour	Lymphocytes en p.100	Monocytes en p.100
Témoins	73,3 ± 2,3	6,6 ± 2,4
1	73,8 ± 3,1	6,5 ± 2,8
2,5	74,0 ± 3,3	10,8 ± 3,0
5	75,8 ± 7,8	13,4 ± 4,2
15	83,3 ± 8,3	9,7 ± 4,8
25	53,4 ± 12,2	6,2 ± 2,1
40	48,2 ± 7,8	7,7 ± 2,3
80	38,4 ± 13,6	8,8 ± 4,2

Tableau nº 9 bis

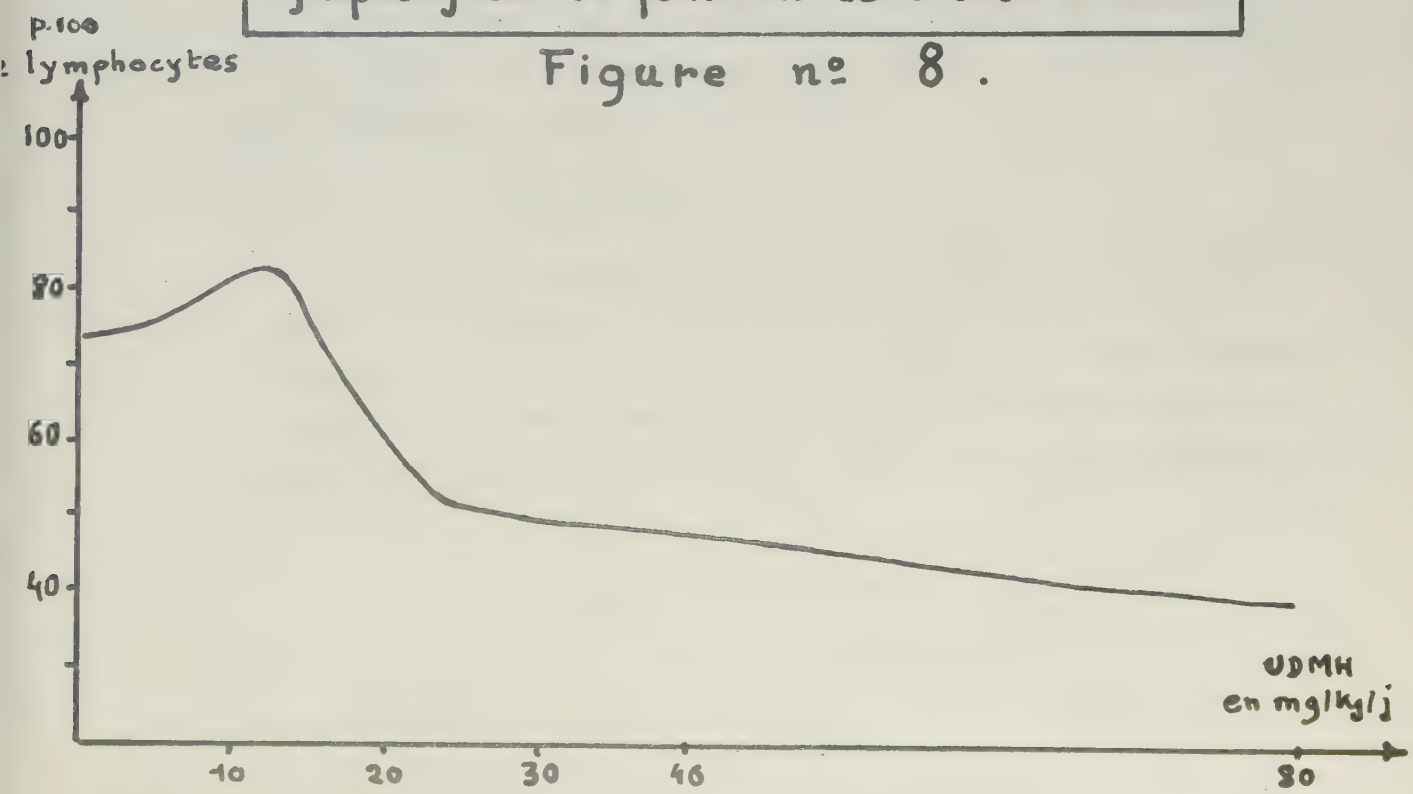
Evolution du pourcentage des neutrophiles en fonction de la dose d'UDMH.

Figure nº 7.



Evolution du pourcentage des lymphocytes en fonction de la dose d'UDMH.

Figure nº 8.



Tableaux n° 9 et 9bis : Formules leucocytaires en fonction de la dose d'UDMH injectée par voie intrapéritonéale.

Il faut noter l'absence de basophiles tout au long de ces analyses, ces leucocytes étant très rares chez le rat. On remarque aussi la disparition des éosinophiles quand le taux d'UDMH augmente.

Les neutrophiles montrent un abaissement de leur pourcentage pendant que le taux d'UDMH injecté augmente, puis ce pourcentage effectue une remontée brutale pour 25mg/kg/jour et se stabilise plus ou moins ensuite. La figure n° 7 montre ces variations.

Les lymphocytes dont le nombre est très important chez le rat normal, après une augmentation de leur pourcentage pour des taux faibles de 1 à 15mg/kg/jour, amorcent une diminution brutale avant d'atteindre une sorte de stabilisation de leur pourcentage et ceci jusqu'à 80mg/kg/jour. La figure n° 8 met en évidence ces variations. Les monocytes évoluent de la même façon que les lymphocytes.

Du point de vue formule leucocytaire, l'augmentation du taux d'UDMH injecté par voie intrapéritonéale apporte une inversion de la formule normale des rats, mais pour cela, il faut atteindre des taux supérieurs ou égaux à 40mg/kg/jour.

- Myélogrammes

Ces examens n'ont été pratiqués que sur les animaux recevant 25,40 et 80mg/kg/jour. Ces myélogrammes ne montrent que peu de variations : tout au plus une légère diminution de l'érythropoïese (principalement un retard de maturation) et une augmentation des lymphocytes. Il n'y a, semble-t-il, aucune action sur la granulopoïese.

	p.100 moyen pour les rats recevant :		
	25mg/kg/j	40mg/kg/j	80mg/kg/j
Lignée rouge	39,98	33,40	32,52
Lignée granulocytaire	49,86	57,19	55,00
Lymphocytes	8,80	6,34	17,61
Monocytes	1,22	2,59	0,74

Tableau n° 10 : Myélogrammes d'animaux intoxiqués par l'UDMH (voie intrapéritonéale)

COMMENTAIRES :

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'atteinte hématologique que semble provoquer l'UDMH ; on a parlé d'anémie hémolytique qui serait le fait d'une intoxication chronique, parfois masquée par une hémoconcentration ; la plupart du temps, ces travaux concernaient des animaux de laboratoire autres que le rat.

Chez cet animal, aucun des résultats hématologiques rapportés, ci-dessus, ne semble mener à pareille conclusion : on ne relève en fait rien de saillant chez cet animal, si ce n'est l'inversion de la formule leucocytaire pour des taux d'UDMH, par voie intrapéritonéale, supérieurs à 40mg/kg/jour.

.- RESULTATS BIOLOGIQUES -

De même que pour l'examen hématologique, les analyses biologiques n'ont été pratiquées qu'après sacrifice de l'animal à l'issue d'une intoxication de 44 jours. Pour la recherche et le dosage d'UDMH dans le sang et dans les urines, il est important de signaler que le sacrifice des animaux est intervenu entre 4 et 8 heures après la dernière injection intrapéritonéale.

- Urée, azote total, ammoniac dans le sang et les urines

Dans le sang total et le plasma des dosages d'azote total, d'urée et ammoniac sont effectués. Même pour les animaux ayant reçu les doses les plus fortes, les taux d'urée, azote total et ammoniac augmentent à peine (au maximum 5 à 8p. 100), ce qui montre que l'élimination de l'UDMH est rapide même après plus de 40 jours d'intoxication. Dans l'urine de même les taux relevés sont dans les limites normales.

- UDMH dans le sang et les urines

Le dosage de l'UDMH s'effectue par colorimètrie. A 2ml d'urine on ajoute 13ml de tampon citrate-phosphate de pH 5,4 (acide citrique 4,80g ; phosphate disodique 14,62g ; eau distillée 1000ml) puis 1ml de solution de pentacyanoaminoferroate trisodique (TPF) à 0,1p. 100. Après un contact d'une heure, il est procédé à une évaluation photométrique à 500mμ : la comparaison avec la courbe d'étalonnage donne le taux (6).

Le dosage de ce toxique dans le sang se réalise selon la même technique après une défécation sulfotungstique. Après avoir agité 7ml d'eau distillée et 1ml de sang héparíné, on ajoute 1ml d'acide sulfurique 0,667N et 1ml de solution de tungstate de sodium à 10p. 100. Ce mélange est agité, puis centrifugé pendant 10 minutes. 5ml de surnageant sont prélevés et on leur ajoute 5ml de tampon citrate-phosphate et 1ml de solution de TPF (6). La suite de l'analyse est identique à celle exposée pour le dosage urinaire de l'UDMH.

Ce toxique est retrouvé 4 heures après l'injection intrapéritonéale : 1,25 ± 0,21 μg/ml dans le sang et 4,60 ± 2,25 μg/ml dans les urines. Mais après 6 heures, il n'en reste que des traces indosables tant dans le sang que dans les urines.

- Electrophorèse des protéines du plasma

Le taux des protéines plasmatiques totales ne semble pas influencé par l'intoxication par l'UDMH. Mais par contre, le protéino-

gramme subit des variations faibles pour des doses supérieures à 25mg/kg/jour

Fractions en p.100	Témoins	25mg/kg/jour	40mg/kg/jour	80mg/kg/jour
Albumine	58 ± 4	53 ± 7	51 ± 6,7	44 ± 8,1
Globulines α	15 ± 2	16 ± 3,5	19 ± 3,2	21 ± 4,1
Globulines β	22 ± 2,5	25 ± 2,7	25 ± 3,7	29 ± 4,9
Globulines γ	5 ± 1,5	6 ± 2,1	5 ± 1,8	6 ± 2

Tableau n° 11 : Variations du protéinogramme sanguin chez le rat intoxiqué par l'UDMH, administré par voie intrapéritonéale.

Cette étude électrophorétique montre, une fois de plus, que l'atteinte par le toxique est faible chez le rat, surtout dans le domaine hépatique.

Du point de vue urinaire, 4 animaux recevant 80mg/kg/jour ont montré des traces de protéinurie.

Tests hépatiques

Ces analyses confirment les résultats de l'électrophorèse des protéines plasmatiques. Les différents tests effectués (GROS - HANGER - Mac LAGAN - KUNKEL-phénol - KUNKEL-zinc) n'ont pas donné de résultats intéressants, sauf le test de GROS qui est légèrement diminué par rapport au témoin pour des doses d'UDMH de 80mg/kg : la diminution de volume est de l'ordre de 0,25ml, ce qui reste très faible.

Sels et pigments biliaires

La bilérubinémie ne subit pas de variations notables (méthode de JENDRASSIK et GRAF modifiée par WITH). Dans les urines, on

ne relève la présence de traces faibles de sels et pigments biliaires, que pour des doses d'UDMH supérieures ou égales à 40mg/kg/jour.

Cholestérol et lipides plasmatiques

Les taux moyens de cholestérol total et estérifié, relevés pour les rats témoins, sont de l'ordre de 52 ± 3 et 31 ± 3mg/100ml, soit donc un coefficient d'estérification proche de 60p. 100 (Méthode de ZAK).

Si les valeurs du cholestérol total varient peu en fonction de la dosé d'UDMH, au contraire et à partir de 25mg/kg/jour le taux de cholestérol estérifié diminue, entraînant une variation dans le même sens du coefficient d'estérification.

	Témoins	25mg/kg/jour	40mg/kg/jour	80mg/kg/jour
Cholestérol				
- total	52 ± 5mg/100ml	53 ± 6mg/100ml	51 ± 9mg/100ml	56 ± 8mg/100ml
- estérifié	31 ± 5mg/100ml	29 ± 9mg/100ml	24 ±12mg/100ml	20 ± 8,5 "
Coefficient d'estérification	60 ± 9p.100	56 ± 8p.100	47 ± 9,5p.100	36 ± 8,5p.100

Tableau nº 12 : Variation du taux de cholestérol total et estérifié chez le rat recevant de l'UDMH par voie intrapéritonéale.

Les variations du coefficient d'estérification du cholestérol sont donc notables, mais seulement pour de fortes intoxications chroniques.

Du point de vue lipides totaux, il n'y a pas de variation nette de ce taux en fonction des doses d'UDMH injectées.

Glycémie

De même que pour les lipides totaux, il n'y a aucune variation significative de la glycémie en fonction du taux d'intoxication. O'BRIEN et coll. (15) et PATRICK et coll. (17) ont noté chez d'autres animaux une hyperglycémie qui n'a pu être retrouvée chez le rat.

Commentaires

Les examens biologiques pratiqués ne montrent donc pas de variations notables, sauf pour l'électrophorégramme des protéines et le coefficient d'estérification du cholestérol : ces variations sont faibles, surtout en considérant qu'elles n'existent que pour des doses très importantes en UDMH.

Il semble bien, que l'excrétion de l'UDMH se fasse sans difficulté même après administration journalière de 80mg/kg de toxique pendant plus de 40 jours.

.- RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES -

- Fixation

a) Cerveau

Cet organe est traité par le fixateur de DAVEMPORT pendant 3 jours (formol : 15ml ; solution d'acide picrique à 1,5 p.100 dans l'alcool à 80° : 85ml ; acide trichloracétique : 0,5g). Dès la décapitation réalisée, on injecte ce mélange autour du cerveau, avant même de l'extraire et de le placer dans un flacon contenant ce même fixateur.

b) Poumons

Ces organes sont prélevés en même temps que le coeur ; le fixateur est alors injecté dans la trachée-artère à l'aide d'une seringue munie d'un tube plastique, à raison de 3ml environ. Le fixateur employé et dans lequel le prélèvement est placé ensuite est le formol-calcium de LISON (CI_2 Ca anhydre à 10p. 100 : 10ml ; formol officinal neutralisé : 10ml ; eau distillée : 80ml ; excès de CO_3 Ca pulvérisé). Cette fixation doit durer au moins douze heures.

c) Reins

Ces organes sont coupés en tranches de 2 à 3mm d'épaisseur avant d'être plongés dans un fixateur composé de formol neutralisé à 10p. 100 dans du sérum physiologique : cette technique permet d'étudier les lipides des surrénales et les tissus rénaux dans de bonnes conditions.

d) Autres organes

Ils sont fixés aussitôt après prélèvement grâce au liquide de BOUIN. Les testicules subissent une fixation interne par injection de ce fixateur à l'aide d'une aiguille très fine.

Dans tous les cas les fixateurs sont utilisés glacés et les flacons de prélèvements sont mis en réfrigérateur pendant 24 heures.

- Examen macroscopique

Peu de faits sont à signaler, si ce n'est une infiltration hémorragique disséminée sur le poumon, peut-être due au sacrifice et de petites bulles kystiques blanchâtres sous la capsule rénale.

- Examen microscopique

a) Appareil broncho-pulmonaire

75p. 100 des animaux présentaient des symptomes de pneumopathie murine : zones disséminées de pneumonie réticulée hypertrophique, petits foyers lymphocytaires.

b) Appareil digestif

Il n'y a pas, en général, de lésion du tube digestif. Le foie ne présente jamais de lésions dégénératives.

Chez quelques rats recevant 40 ou 80mg/kg/jour, on relève des images discrètes de pancréatite chronique avec des régions de dédifférenciation canaliculaire.

c) Organes lymphoïdes

On observe souvent une quantité importante en lymphocytes au niveau de la rate (50p. 100 des cas dans les séries recevant 25, 40 et 80mg/kg/jour). La pulpe blanche y est abondante et de nombreux vaisseaux de la pulpe rouge sont remplis de lymphocytes. Les autres formations lymphoïdes sont également très développées.

d) Reins

Il n'y a pas de lésions évidentes des reins. Très rarement, certains rats sont atteints de tubulonéphrite toxique localisée.

e) Organes génitaux mâles

Deux cas d'atrophie testiculaire unilatérale avec dégénérescence sertolienne et azoospermie sont relevés.

f) Système nerveux central

On trouve assez souvent des lésions neuronales disséminées : péricaryons foncés, altérations nucléaires. L'atteinte est plus spécialement localisée dans des régions particulières :

- noyaux vestibulaires,
- cellules de Purkinje du cervelet,
- hypothalamus
- hippocampe-corne d'Ammon.

- Commentaires

Les résultats anatomopathologiques, ci-dessus, sont très condensés ; l'exposé de ces même analyses sera beaucoup plus détaillé lors de l'intoxication par voie aérienne ; en effet, les résultats anatomopathologiques diffèrent peu quelle que soit la voie d'introduction du toxique.

Ces analyses montrent d'ores et déjà qu'il n'a pas été relevé véritablement de lésions hépatiques et rénales, ce qui est un bon signe de tolérance du toxique. Il reste en suspens la possibilité d'une toxicité chronique nerveuse.

- CONCLUSIONS -

L'UDMH ne fait pas preuve d'une toxicité très grave par voie intrapéritonéale chez les rongeurs utilisés.

En effet, en intoxication aiguë, 152 et 108mg/kg pour la souris et le rat respectivement sont des doses importantes pour des doses létales 50p. 100. Les animaux meurent au cours d'une phase excitatrice tonique après plusieurs convulsions.

En intoxication chronique, les résultats obtenus tant du point de vue pondéral, hématologique, biologique ou anatomopathologique montrent

que le toxique est bien supporté par le rat. Les seuls résultats intéréssants relevés concernent tout d'abord la formule leucocytaire qui subit de notables variations allant jusqu'à une inversion de formule pour de fortes doses toxiques. Il faut noter que pour de faibles intoxications (inférieures à 25mg/kg/jour) le pourcentage normal des neutrophiles diminue ; à doses supérieures à 25mg/kg/jour, le pourcentage augmente jusqu'à atteindre 50p. 100 pour une dosé très élevée (80mg/kg/jour). Ceci expliquerait peut-être les avis partagés des chercheurs quant à l'évolution de la formule leucocytaire dans l'intoxication par l'UDMH.

Du point de vue biologique, seuls les protéinogrammes plasmatiques et le coefficient d'estérification du cholestérol plasmatique montrent des variations intéressantes par rapport aux témoins, mais seulement pour des taux égaux ou supérieurs à 40mg/kg/jour.

Enfin d'un point de vue anatomopathologique, il faut noter la présence d'altérations neuronales bien localisées (noyaux vestibulaires, cellules de Purkinje du cervelet, hypothalamus, hippocampe et corne d'Ammon).

Le tableau de l'intoxication semble être principalement de type nerveux. Les expérimentations par voie aérienne, voie normale de pénétration de l'UDMH, vont confirmer cette opinion.

- C H A P I T R E IV -

INTOXICATIONS AIGUE ET CHRONIQUE

PROVOQUEES PAR L'UDMH ADMINISTRE

PAR VOIE AERIENNE

- C H A P I T R E IV -

INTOXICATIONS AIGUE ET CHRONIQUE PROVOQUEES PAR L'UDMH ADMINISTRE PAR VOIE AERIENNE

INTRODUCTION -

La voie de pénétration normale du toxique est la voie aérienne. En effet, l'UDMH a deux propriétés physicochimiques importantes qui aident à sa dissémination et à sa fixation dans l'organisme :cette molécule est à la fois très volatile et très hydro-et lipo-soluble.

Une difficulté se présentait : il est impossible en intoxication par voie pulmonaire (et cutanéo-muqueuse) de connaître les doses réellement inspirées. En effet, seuls le temps d'exposition et la concentration du toxique dans l'air peuvent être mesurés. Il était donc nécessaire, au cours d'une phase préliminaire, d'étudier l'intoxication par voie intrapéritonéale, pour servir de référence à l'expérimentation par voie aérienne.

Cette expérimentation a été menée sur des rats de race Whistar mâles, pour éviter une dissociation des réactions entre sexes. Ces animaux ont toujours au début de chaque expérience un poids moyen de 175 ± 15g et sont nourris avec de "l'aliment complet U.A.R. : Rats entretien".

Avant d'entreprendre l'exposé des résultats obtenus au cours de cette étude concernant successivement l'intoxication aiguë, puis chronique par voie aérienne, seront décrits les moyens utilisés pour provoquer et chiffrer ces intoxications.

I.- APPAREILLAGE UTILISE POUR PROVOQUER L'INTOXICATION PAR VOIE AERIENNE -

L'UDMH est un liquide volatil très instable et les matériels utilisables sont en nombre réduit : le verre, l'aluminium, l'acier et les plastiques fluorés ne sont pas ou peu attaqués par l'UDMH. Ce sont eux qui ont servi à construire l'appareillage décrit ci-après.

.- Description -

Cet appareillage s'inspire grandement de la thèse de LAURIAN (12) qui avait mis au point un appareillage d'intoxication aérienne pour l'étude de la toxicologie du benzène, toxique à la fois liquide et volatil comme l'UDMH. Des modifications sont nécessaires, portant principalement sur les matériaux employés et sur la sécurisation de l'ensemble.

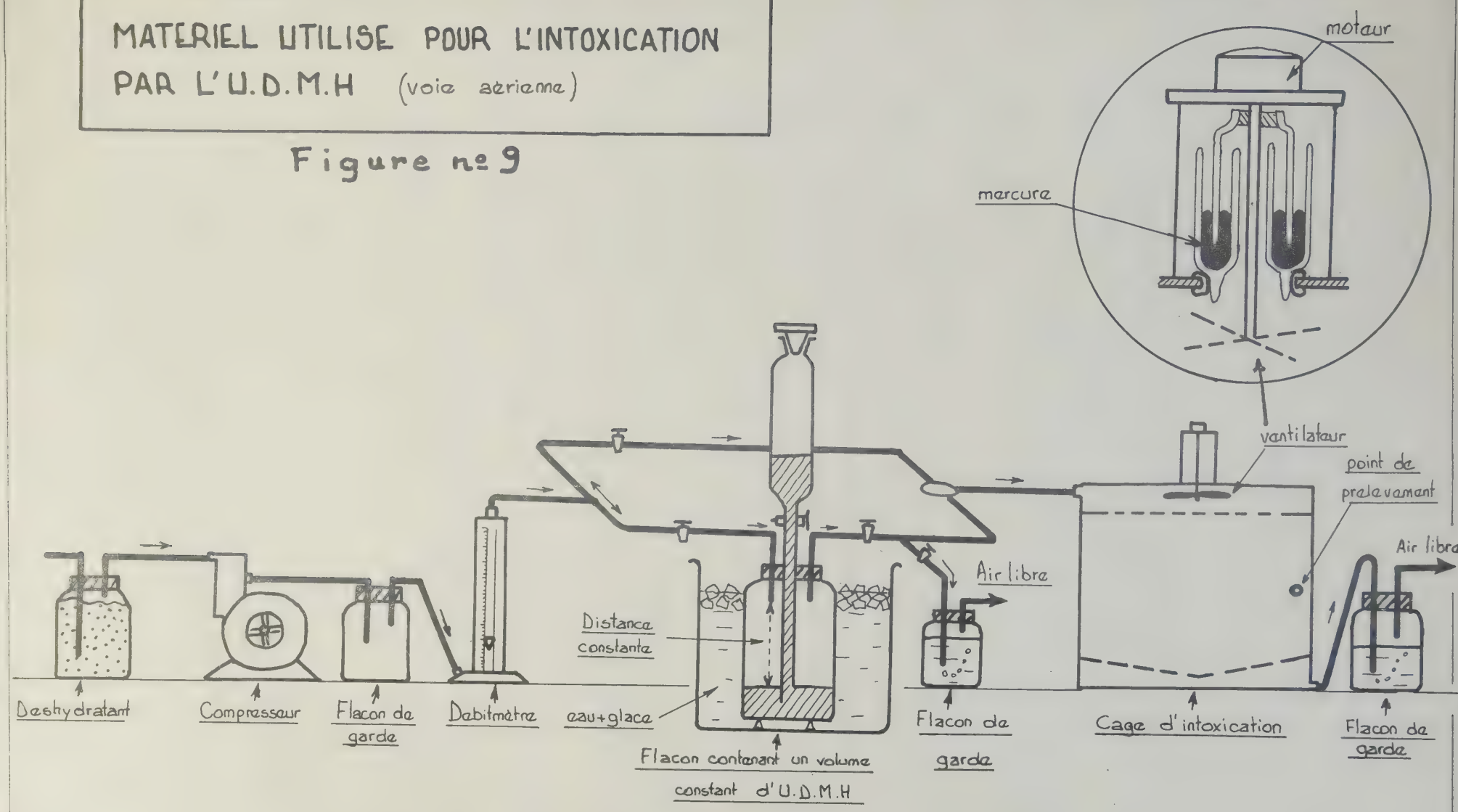
Un petit compresseur fournit un courant d'air de 1,3m^3/heure ; grâce à une fuite, on peut régler ce débit à 0,5m^3/heure, qui est le débit utilisé pour l'intoxication, qu'elle soit chronique ou aiguë. Après le débitmètre, un té oriente le flux d'air en 2 sens :

- l'air, d'une part, passe librement et rejoint une ampoule mélangeuse.
- d'autre part, l'air effleure l'UDMH dans un vase où le volume du toxique est maintenu constant par un système type Mariotte ; en fait ce qui importe, c'est que le trajet parcouru par l'air, entre la sortie du tube d'arrivée et la surface du liquide, soit constant. Pour maintenir une tension de vapeur constante, ce vase est plongé dans un mélange eau-glace. A la sortie de

MATERIEL UTILISE POUR L'INTOXICATION
PAR L'U.D.M.H (voie aérienne)

Figure n° 9

Figure n° 10



ce vase, il est possible d'éliminer une partie de l'air chargé en UDMH vers l'air libre. Par ailleurs, le flux d'air et de vapeurs de toxique rejoint lui aussi l'ampoule mélangeuse.

L'air chargé en UDMH entre à la partie supérieure de la cage d'intoxication de 60 litres et en ressort à la partie inférieure du côté opposé.

Afin de permettre une bonne répartition du toxique un ventilateur a été installé à la partie supérieure de la cage ; afin d'éviter toute entrée d'air, ce ventilateur est muni d'un joint étanche (voir fig. 10). De plus, deux grillages servent de faux plafond et de plancher : les rats ne peuvent ainsi atteindre ni l'entrée, ni la sortie de l'air chargé de vapeurs toxiques. Enfin, cette cage est munie d'une membrane étanche qui permet de pratiquer des prélèvements afin de doser la concentration de l'UDMH dans l'air.

A la sortie de la cage, le mélange air + UDMH passe dans un flacon de garde contenant de l'acide sulfurique dilué au centième qui retient l'UDMH ; l'air ainsi purifié est ensuite éliminé à l'extérieur.

Cette cage peut contenir aisément 6 rats.

.- Marche de l'appareillage -

L'appareillage qui vient d'être décrit permet plusieurs possibilités dont 3 sont utilisées en fonction de l'importance de l'intoxication désirée et ceci, grâce au système adopté de volatilisation de l'UDMH.

- Voie 1 : l'air passe entièrement sur l'UDMH contenu dans le vase
- Voie 2 : l'air passant dans le vase d'UDMH est mélangé à de l'air pur dans l'ampoule mélangeuse
- Voie 3 : l'air passant sur l'UDMH est éliminé en partie avant que le reste ne soit mélangé à de l'air pur dans l'ampoule mélangeuse.

Les taux d'UDMH dans l'air varient notablement suivant qu'on utilise l'une ou l'autre de ces 3 techniques.

Voie 1 : 51 ± 2mg/litre d'air
Voie 2 : 45 ± 3mg/litre d'air
Voie 3 : 22 ± 2mg/litre d'air

Il est possible, d'ailleurs, par le jeu des robinets d'obtenir des teneurs d'UDMH comprises entre ces valeurs, si le besoin s'en fait sentir. On remarque que les écarts autour de la valeur moyenne ne sont pas négligeables malgré les précautions prises. Il n'était donc pas possible de se contenter de ces valeurs moyennes pour connaître avec sûreté le taux d'UDMH dans l'air inspiré par les rats.

Il est donc nécessaire de pratiquer plusieurs analyses de cet air pendant la période d'intoxication des animaux. Le dosage potentiométrique (34) décrit précédemment n'était plus applicable. Par contre, le dosage par chromatographie en phase gazeuse avait la souplesse suffisante pour les besoins précités.

.- TECHNIQUE DE MESURE DE LA TENEUR DE L'AIR EN UDMH -

Les analyses préliminaires réalisées par potentiométrie montrent qu'au cours d'une intoxication, par voie aérienne, il y a déjà des variations non négligeables de cette teneur. Mais d'un jour à l'autre, pour un même lot en intoxication chronique, les concentrations d'UDMH dans l'air varient encore plus : il est donc nécessaire de s'assurer de la concentration exacte en UDMH, afin de faire varier le temps d'intoxication en vue d'obtenir une chronicité constante.

De plus, des incidents, quoique rares, peuvent apparaître qu'il faut corriger aussitôt, d'où l'importance de pratiquer une analyse en semi-continu de la teneur de l'air en UDMH.

Ces impératifs ont mené à rechercher une technique chromatographique en phase gazeuse et des modalités de cette analyse permettant d'obtenir le résultat en 1 à 2 minutes. Les méthodes de dosage, par cette technique, proposées par le L.R.B.A. ne pouvaient convenir, car, trop longues. Il a fallu procéder à différents essais qui se sont tous avérés décevants, avant de trouver la méthode qui a été utilisée tout au long de ce travail sur l'intoxication par voie aérienne.

.- Technique et appareillage -

C'est donc la chromatographie en phase gazeuse qui est employée. La détection choisie est l'ionisation de flamme : l'appareil est l'Aerograph 1200.

La colonne est une colonne métallique de 5 pieds de longueur et de 1/8^{e} pouce de diamètre. Cette longueur moyenne paraît préférable, car, elle convient à la vitesse d'analyse demandée, le temps de rétention de l'UDMH étant de 70 secondes.

La phase stationnaire de cette colonne est constituée par :

- carbowax 5p. 100
- potasse 10p. 100
- chromosorb P q.s.p.

Le gaz vecteur est l'Azote U

Les paramètres utilisés sont les suivants :

- pression de l'Azote U 2,5kg/cm^{3}
- "range" 10
- température colonne 70°C
- température détecteur 105° C
- température injecteur 140°C

.- Injection -

Le témoin est réalisé grâce à une injection d'UDMH liquide pur, le volume injecté étant de 1mcl pour une "atténuation" de 1024.

Quant au prélèvement d'air, le volume injecté est au minimum de 0,2ml et aumaximum de 1ml : ce volume peut difficilement être dépassé, étant donné le volume utile de la colonne en cause. L'"atténuation" est fixée à 16 ou 32 (Figure nº 11).

.- TECHNIQUES D'INTOXICATION -

La cage d'intoxication ne comportant pas de sas, les animaux sont introduits avant que le courant d'air chargé en UDMH ne soit mis en route.

De nombreux essais préliminaires montrent que la quantité d'UDMH perdue pendant la mise en teneur constante est compensée, si l'on procède de la manière suivante : voici l'exemple d'un lot d'animaux subissant une intoxication de 9 minutes (figure nº 11).

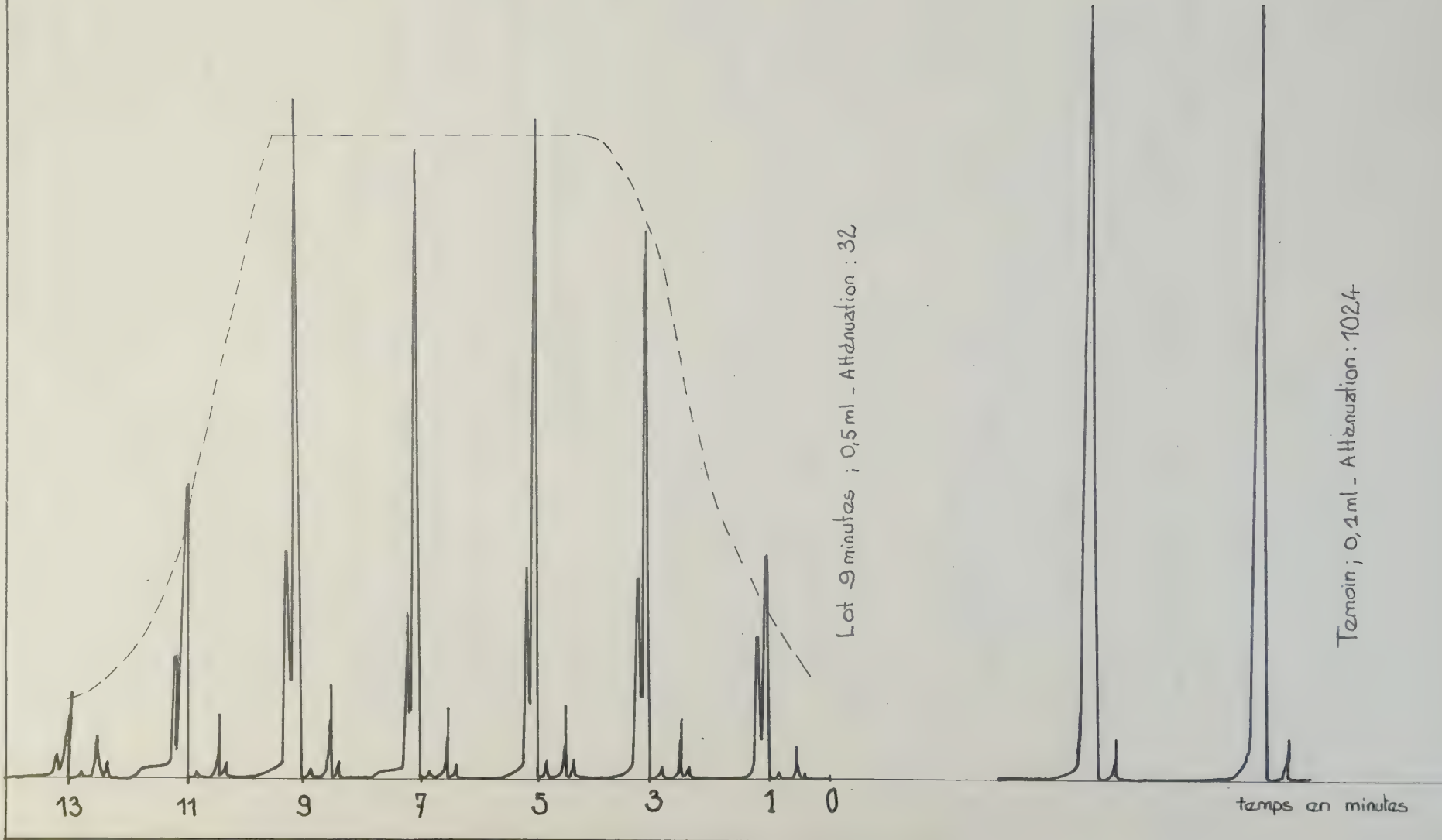
- les 6 animaux sont introduits dans la cage qui est refermée.
- Temps to : mise en route du compresseur à 1,3m^3/heure, avec passage sur l'UDMH.
- to + 30 sec : réglage à 0,5m^3/heure avec passage sur l'UDMH
- to + 9 mn : arrêt du compresseur
- to + 9 mn 30 sec : remise en route du compresseur à 1,3m^3/heure sans passage sur l'UDMH, donc en air pur
- to + 13 mn : arrêt du compresseur, puis sortie des animaux.

Les dosages de la teneur en UDMH de l'air par chromatographie en phase gazeuse sont pratiqués toutes les 2 minutes à partir de la première minute. L'enveloppe des maxima de ces différentes mesures permet de vérifier que dans les conditions de travail, ci-dessus, la surface délimitée à gauche du point 9 minutes, compense la surface perdue pendant la montée en teneur constante au cours des 4 premières minutes. Il est donc alors possible de conclure que les animaux subissent bien une intoxication réelle de 9 minutes à teneur constante.

Toutes les intoxications sont menées ainsi ; seuls varient le temps d'intoxication réel qui peut aller de 4 à 21 minutes et les

MESURE DE LA TENEUR EN U.D.M.H
PAR CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE

Figure nº 11



concentrations d'UDMH dans l'air suivant les voies adoptées et ceci, que ce soit en intoxication aiguë ou chronique.

Il se pose, de plus, un autre problème, celui de la dénaturation de l'UDMH. On tente de pallier cet inconvénient de plusieurs manières :

- en éliminant de l'air effleurant l'UDMH, et la vapeur d'eau et l'anhydride carbonique par passage sur un deshydratant et sur la potasse.
- en refroidissant le vase contenant l'UDMH.
- en préférant utiliser des concentrations du toxique dans l'air plus importantes afin de diminuer les temps d'intoxication.

En fait, il semble bien que les deux premières précautions citées soient suffisantes puisque, lors de vérifications en chronique par allongement du temps d'intoxication et diminution de la concentration de l'air en toxique, les résultats sont comparables en tous points à ceux obéissant à la troisième précaution.

IV - INTOXICATION AIGUE PAR VOIE AERIENNE -

.- Phases successives de l'intoxication aiguë

Par voie aérienne, le processus évolutif de l'intoxication aiguë est le même que celui noté par voie intrapéritonéale, lors du précédent chapitre. On retrouve, à peu de différences près, les phases successives, dont certaines sont supprimées pour des teneurs très élevées.

1 - En cage d'intoxication :

a) Inquiétude et besoin de fuite

b) Halètement, dyspnée interrompue par de profonds mouvements expiratoires spasmodiques.
Vasodilatation superficielle.

c) Abaissement de l'appendice nasal.
Toutes les muqueuses et les même les parties nues de la peau montrent des rougeurs, avec exsudats muqueux parfois et dans

les intoxications prolongées des excoriations.

- Gêne dans la démarche (principalement de l'arrière-train)

2 - Après sortie de cage :

d) - Phases excitatrices avec réaction violente aux bruits, troubles toniques (queue raide, tremblements, maladresses accentuées).

- Entre chaque phase tonique, retour au calme avec polypnée

e) - Mort au cours d'une phase excitatrice tonique : l'animal meurt avec le museau appuyé sur la poitrine, les pattes-avant le long du corps et les pattes-arrière dans le prolongement du corps, qui est raidi.

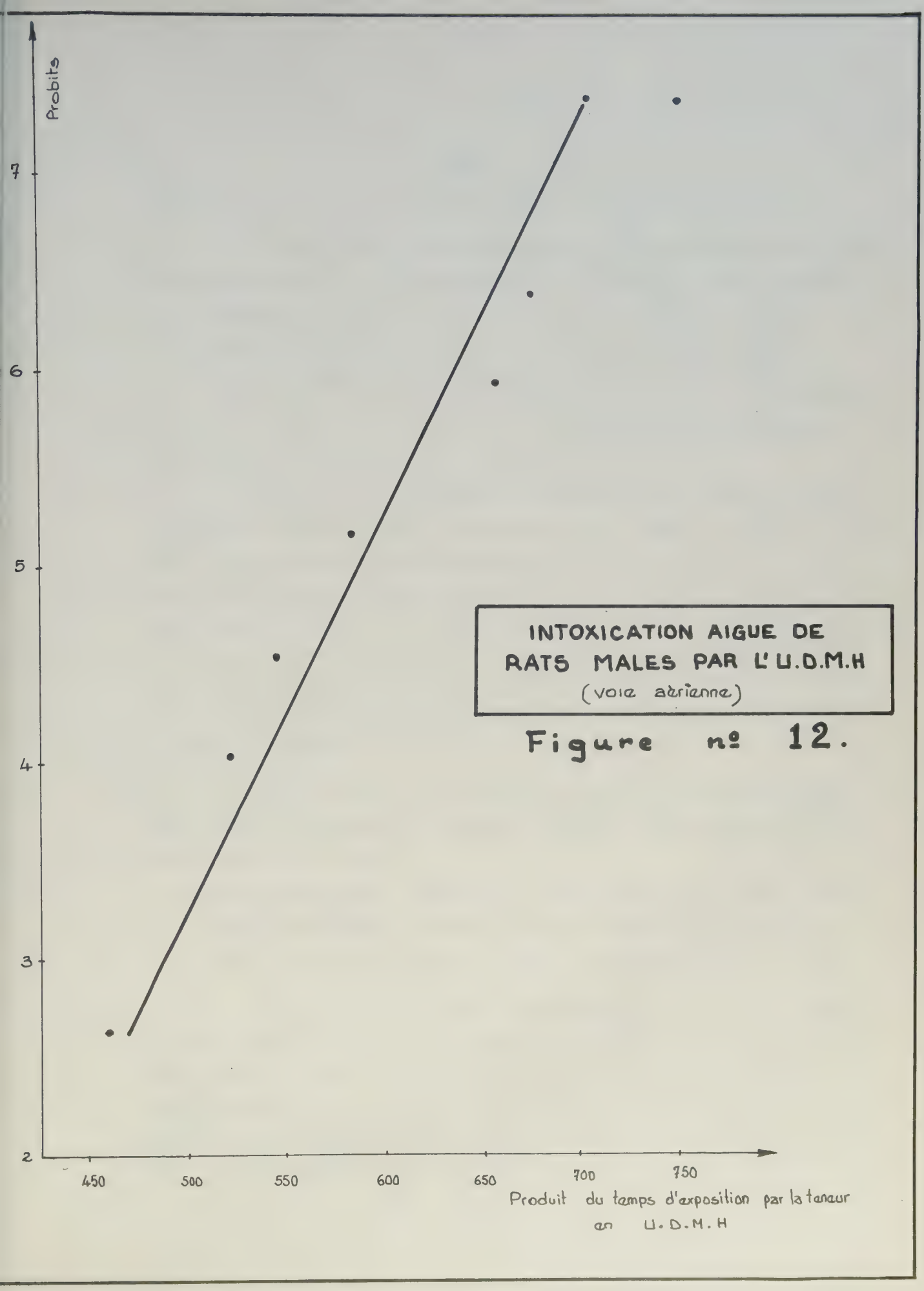
Il faut en général 2 à 3 crises convulsives toniques, pour qu'un rat meure et ceci entre 1 et 3 heures après l'intoxication, tout comme lors de l'intoxication aiguë par voie intrapéritonéale.

.- Résultats -

Pour cette expérimentation, on a utilisé 58 rats mâles.

Temps d'intoxication en mn	Teneur en UDMH en mg/l	Teneur x Temps	Nombre d'animaux du lot	Nombre de morts	P. 100 de mortalité
16	47	752	6	6	100
15	45	675	6	5	91
16,5	40	676.5	5	5	
15	43	658	6	5	83
11,5	51	585	5	3	54,5
18	32	580	6	3	
12,5	44	546	6	2	33
11,5	45	518	6 + 6	2	17
10	46	460	6	0	0

Tableau n° 13 : Pourcentages de mortalité chez le rat mâle, après intoxication aiguë en UDMH par voie aérienne.



INTOXICATION AIGUE DE RATS MALES PAR L'U.D.M.H
(voie aérienne)

Figure nº 12.

Le calcul par la méthode des probits de travail permet de fixer les teneurs létales pour un temps moyen d'intoxication de 13 minutes :

- Teneur létale 100p. 100 pour 13 mn d'intoxication : 54mg/l
- Teneur létale 50p. 100 pour 13 mn d'intoxication : 45mg/l
- Teneur maximale tolérée pour 13 mn d'intoxication : 36mg/l

La figure n° 12 donne la courbe de probits avec en abscisse le produit du temps d'exposition par la teneur en UDMH et en ordonnée les probits.

En effet, les pourcentages de mortalité sont proportionnels à ce produit et non aux temps d'exposition ou aux teneurs en UDMH que l'on fait varier notablement d'une expérience à l'autre. De plus, ainsi que cela a été indiqué précédemment, malgré les précautions prises, ces teneurs peuvent varier légèrement en cours d'expérience, entrainant des corrections du temps d'exposition en sens inverse ; on peut ainsi obtenir des pourcentages équivalents de morts pour des temps et des teneurs très différents, alors que leur produit est pratiquement identique comme le montre le tableau n° 13.

On peut donner le résultat des pourcentages mortels d'une autre manière, en donnant les temps d'exposition létaux pour une teneur moyenne en UDMH de 42mg/l :

- Temps d'exposition létal 100p. 100 avec 42 mg/l d'UDMH : 17mn
- Temps d'exposition létal 50p. 100 avec 42 mg/l d'UDMH : 14mn
- Temps d'exposition maximal toléré avec 42 mg/l d'UDMH : 11mn

On voit que pour cette concentration du toxique, ces temps sont très serrés et donc que la pente de la courbe est accentuée. Cette courbe est très proche de celle relevée lors de l'intoxication par voie intrapéritonéale : il n'est pas possible de comparer directement les chiffres de ces deux expérimentations par des voies d'introduction différentes, mais on peut les mettre en parallèle :

Par voie aérienne	Par voie intrapéritonéale
17mn à 42mg/l UDMH	DL 100 : 131 mg/kg
14mn à 42mg/l UDMH	DL 50 : 108 mg/kg
11mn à 42mg/l UDMH	DMT : 86 mg/kg

.- ETUDES ANATOMOPATHOLOGIQUE, HEMATOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE

- Etude anatomopathologique -

Macroscopiquement, l'autopsie n'a pas montré de lésions notables à l'exception des poumons qui sont très congestifs, bien que le tableau symptomatologique semble être principalement nerveux.

Microscopiquement, les lésions observées sont, elles aussi, surtout pulmonaires : elles consistent en une congestion et une densification des parois alvéolaires avec diminution des espaces aériens (pneumonie réticulée hypertrophique). Les cellules alvéolaires sont turgescentes et l'on trouve de nombreux débris fuschine-paraldéhyde positifs dans les lumières alvéolaires. On observe par endroits limités de petites hémorragies de type érythrodiapédètique. Les muqueuses bronchiques et trachéales sont irritées (congestion en profondeur, turgescence des cellules muqueuses superficielles). Les vaisseaux présentent dans leur adventice des lymphatiques très dilatés. Il s'agit, en résumé, d'une irritation pulmonaire aiguë.

Les autres viscères examinés (foie, pancréas, rein, rate, intestin, coeur) sont légèrement congestifs. On note des aspects de chromatolyse au niveau de nombreuses cellules de Purkinje dans le cervelet et de certains neurones des noyaux des nerfs craniens. Par ailleurs, il a été relevé quelques cas (10p. 100) d'atrophie testiculaire uni-ou bi-latérale avec dégénèrescence sertolienne et azoospermie.

.- ETUDES HEMATOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE -

Sur chaque animal, on pratique des numérations et des formules sanguines, ainsi que quelques analyses bio-chimiques (glucose, lipides totaux, électrophorèse des protéines, urée, ammoniac sanguin). Toutes ces analyses ne montrent pas de différences notables avec celles

pratiquées sur les témoins. D'autre part, il n'est retrouvé que des traces faibles d'UDMH dans le sang et les urines.

.- CONCLUSIONS -

Comme lors de l'intoxication par voie intrapéritonéale, l'UDMH fait preuve d'une toxicité à symptomatologie surtout nerveuse. Mais la voie d'introduction aérienne amène de plus des lésions de l'appareil bronchopulmonaire.

V.- INTOXICATION CHRONIQUE PAR VOIE AERIENNE -

.- PLANNING EXPERIMENTAL -

Les expériences ont porté sur des rats mâles de race Whistar pesant au premier jour de l'intoxication 175 ± 15g. Deux séries de 6 lots de 6 rats ont été, pendant des temps différents, exposés à 2 teneurs en toxique suivant la voie utilisée :

- Lot 1 : 7mn pour une teneur moyenne de 22mg/l : 153 mg/mn
- Lot 2 : 5mn pour une teneur moyenne de 52mg/l : 265 mg/mn
- Lot 3 : 13mn pour une teneur moyenne de 22mg/l : 284 mg/mn
- Lot 4 : 17mn pour une teneur moyenne de 51mg/l : 356 mg/mn
- Lot 5 : 19mn pour une teneur moyenne de 22mg/l : 415 mg/mn
- Lot 6 : 9mn pour une teneur moyenne de 50mg/l : 450 mg/mn

Les teneurs indiquées, ci-dessus, sont les teneurs moyennes subies par les animaux et ceci chaque jour pendant 40 jours.

Pendant toute cette période, les animaux sont pesés quotidiennement ainsi que les lots de témoins équivalents en nombre. Ils sont ensuite sacrifiés par électrocution et autopsiés. On recueille le sang pour des analyses biochimiques et hématologiques. Enfin les viscères sont prélevés en vue de recherches anatomopathologiques.

.- COURBES PONDERALES -

La figure n° 13 donne ces courbes. Les constatations déjà

faites lors de l'intoxication par voie intrapéritonéale sont valables pour l'intoxication par voie aérienne. Pour des intoxications faibles (7mn à 22mg/l) la croissance n'est pratiquement pas influencée par l'inhalation journalière de vapeurs d'UDMH.

Pour des expositions plus prolongées et plus sévères, la croissance est ralentie : toutefois, même pour une intoxication quotidienne de 7mn et pour une concentration dans l'air de 51mg/l, la différence de poids moyen de ce lot, par rapport au lot-témoin, n'est que de 50g au bout de 40 jours.

De plus, l'intoxication la plus sévère réalisée (9mn à 50mg/l) qui est très proche de l'intoxication maximale tolérée déterminée plus haut, ne provoque jamais d'amaigrissement, ni même d'arrêt complet de la croissance : on note néammoins un ralentissement.

Ce fait de ne jamais obtenir ni mort, ni amaigrissement des rats montre bien que pour ces animaux, la toxicité chronique de l'UDMH est relativement faible.

.- RESULTATS HEMATOLOGIQUES -

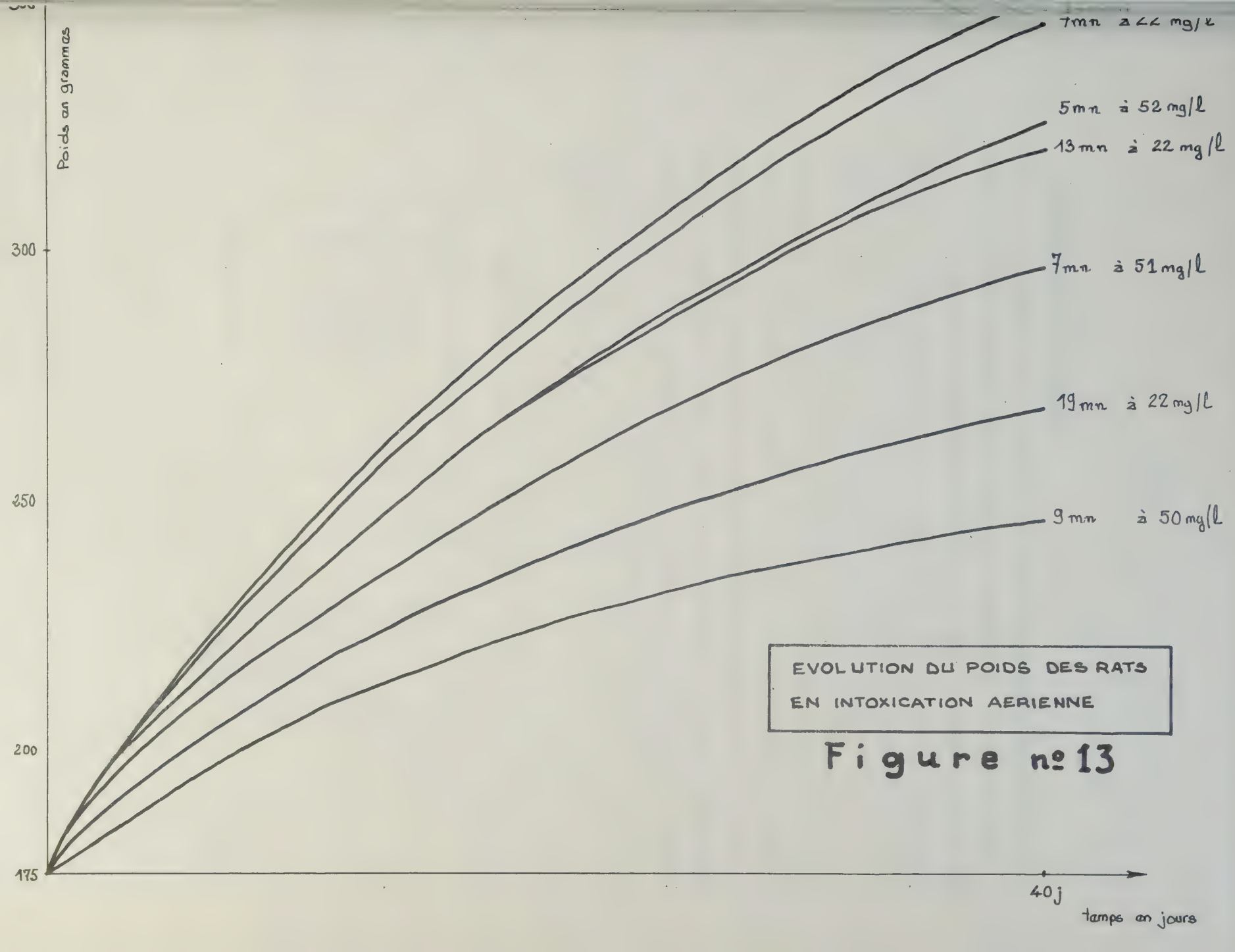
Sur le sang, on effectue des numérations et des formules leucocytaires, ainsi que des dosages d'hémoglobine et des hématocrites. De plus, des myélogrammes sont pratiqués sur des prélèvements de moelle sternale.

.- DOSAGES D'HEMOGLOBINE -

Le taux d'hémoglobine ne varie pas et reste dans le domaine normal déterminé d'après les témoins, à de très rares exceptions près : parmi les animaux subissant l'intoxication la plus grave, 30p. 100 accusent une baisse légère de ce taux de 20 $\pm$ 7p. 100.

.- HEMATOCRITES -

De même l'hématocrite reste à un taux normal de 44 $\pm$ 5ml pour 100ml, chiffre relevé pour les témoins, sauf une légère diminution pour la teneur en toxique la plus élevée (39 $\pm$ 7ml/100ml).



EVOLUTION DU POIDS DES RATS EN INTOXICATION AERIENNE

Figure nº 13

.- NUMERATION DES HEMATIES -

L'aspect et la taille des hématies des rats intoxiqués ne présentent pas de variations notables par rapport à ceux des témoins.

Le nombre normal des hématies par mm^3 est très variable chez le rat : on considère qu'il est en général de l'ordre de 6 à 10 millions par mm^3. En fait, les témoins de cette expérimentation donnent des chiffres bien plus serrés : 7 070 000 ± 450 000 hématies par mm^3.

On assiste, contrairement à l'intoxication par voie intrapéritonéale à une diminution du nombre des globules rouges pour les animaux exposés pendant 7 minutes à une teneur en UDMH de 22mg/l (153mg/l/mn). Puis ce nombre augmente assez régulièrement pour culminer pour une teneur de 51mg/l pendant 7mn (356mg/l/mn). Au-delà, le nombre d'hématies diminue et passe au-dessous du chiffre-témoin. Une courbe de l'évolution du nombre des hématies en fonction de l'importance de l'intoxication est donnée à la figure n° 14 : elle n'a, bien entendu, qu'une valeur indicative.

Intoxication subie	Numération des hématies en millions par mm^3
Témoin	7,07 ± 0,45
7mn à 22mg/l	5,95 ± 0,8
5mn à 52mg/l	6,33 ± 0,62
13mn à 22mg/l	7,20 ± 0,54
7mn à 51mg/l	7,73 ± 0,70
19mn à 22mg/l	7,13 ± 0,90
9mn à 50mg/l	6,24 ± 1,31

Tableau n° 14 : Evolution du nombre des hématies en fonction de l'importance de l'intoxication par l'UDMH (voie aérienne).

D'après ce tableau, on note que les variations sont restées dans les limites de la normale fixée dans la littérature. Les chiffres obtenus sont légèrement plus faibles que ceux de l'intoxication par voie intrapéritonéale.

.- NUMERATION DES LEUCOCYTES -

De même que pour les hématies, le taux normal de leucocytes est très variable chez le rat : de 5 000 à 21 000. Au cours de cette expérience, néanmoins, les chiffres-témoins sont : 7 200 ± 700 leucocytes/ mm^3.

Comme lors de l'expérimentation par voie intrapéritonéale, on note une augmentation du taux des leucocytes pour une intoxication aérienne faible de 22mg/l pendant 7 minutes. Le taux diminue ensuite régulièrement jusqu'aux fortes expositions.

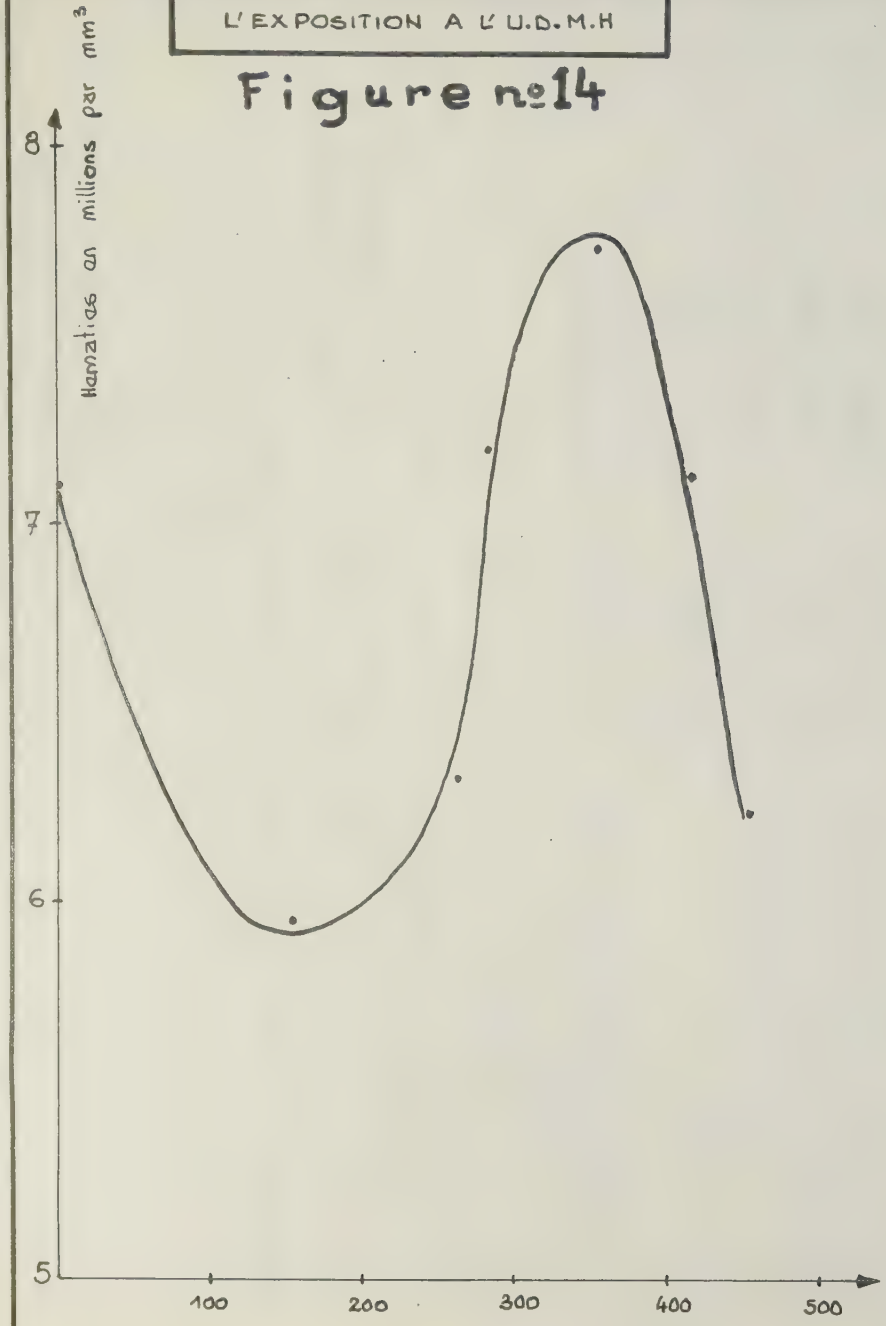
Intoxication subie	Nombre de leucocytes par mm^3
Témoin	7 200 ± 700
7mn à 22mg/l	8 900 ± 600
5mn à 52mg/l	8 200 ± 700
13mn à 22mg/l	7 700 ± 950
7mn à 51mg/l	8 100 ± 800
19mn à 22mg/l	7 500 ± 1 200
9mn à 50mg/l	7 100 ± 850

Tableau n° 15 : Evolution du nombre des leucocytes en fonction de l'importance de l'intoxication par l'UDMH (par voie aérienne).

La courbe reproduite en figure n° 15 schématise l'évolution du nombre des leucocytes en fonction de l'exposition toxique : elle n'a,

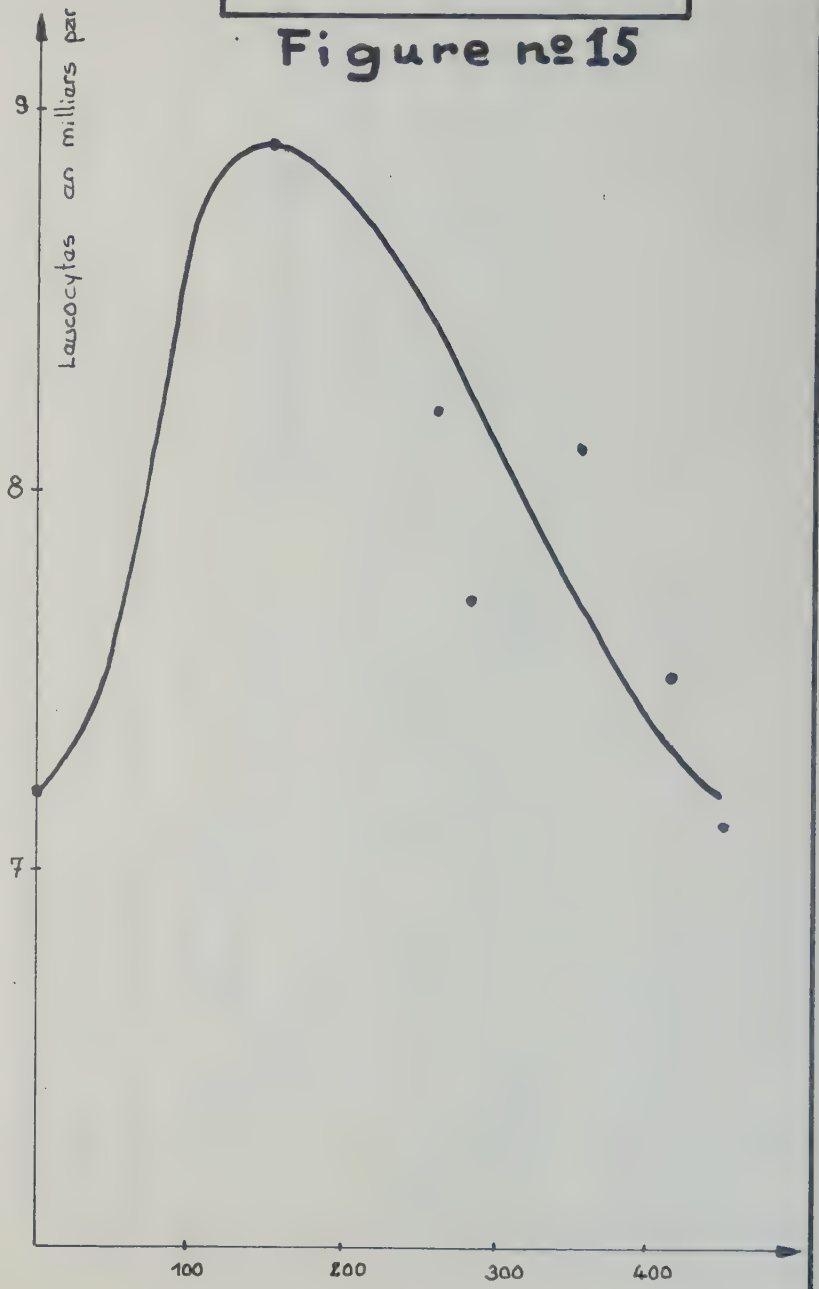
HEMATIES EN FONCTION DE L'EXPOSITION A L'U.D.M.H

Figure n°14



LEUCOCYTES EN FONCTION DE L'EXPOSITION A L'U.D.M.H

Figure n°15



← Produit du temps d'exposition par la teneur en U.D.M.H →

elle aussi, qu'une valeur indicative. On peut noter que les variations sont faibles et que les chiffres ne sont jamais en dehors du domaine de la normale, et, de plus, que ces variations sont nettement plus faibles que celles relevées pour l'intoxication par voie I.P.

.- FORMULES LEUCOCYTAIRES -

Au cours de ces examens, on n'a jamais trouvé de formes leucocytaires anormales ou immatures dans le sang circulant.

Les tableaux suivants présentent les formules leucocytaires moyennes suivant l'importance de l'intoxication subie par les animaux. Il faut se rappeler que le rat a une formule inverse de l'humain : ce sont les lymphocytes qui sont les plus nombreux.

Intoxication subie	Neutrophiles en p. 100	Eosinophiles en p. 100
Témoin	19 ± 2,1	0,3 ± 0,3
7mn à 22mg/l	11,3 ± 2,7	0,4 ± 0,3
5mn à 52mg/l	13,3 ± 2,5	0,2 ± 0,1
13mn à 22mg/l	18,0 ± 3,8	1,6 ± 0,4
7mn à 51mg/l	21,4 ± 4,1	0,5 ± 0,4
19mn à 22mg/l	17,7 ± 4,2	0,7 ± 0,4
9mn à 50mg/l	18,1 ± 5,7	0

Tableau n° 16 : Evolution des pourcentages des polynucléaires dans les formules leucocytaires des rats intoxiqués par l'UDMH (voie aérienne).

Il faut noter dans ce tableau l'absence de basophiles très rares chez le rat : pour être complet toutefois, il en a été relevé 0,1p. 100 dans le lot 1 (22mg/l pendant 7mn).

Une autre constation peut être faite : c'est la disparition

des éosinophiles pour le lot exposé le plus sévèrement au toxique. Ceci rejoint ce qui avait été remarqué, plus nettement, pour l'intoxication par voie I.P.

Les neutrophiles en fonction de l'exposition ont une évolution semblable à celle des leucocytes, de même que la courbe des polynucléaires en nombre absolu. Les variations sont faibles alors que pour l'intoxication I.P. on assistait presque à une véritable inversion de formule (fig. n° 16).

Intoxication subie	Lymphocytes en p. 100	Monocytes en p. 100
Témoin	74,4 ± 2,8	6,2 ± 2,1
7mn à 22mg/l	78,6 ± 3,1	10,0 ± 2,0
5mn à 52mg/l	78,5 ± 2,7	8,4 ± 2,8
13mn à 22mg/l	70,8 ± 4,3	9,2 ± 2,2
7mn à 51mg/l	68,4 ± 6	9,4 ± 2,7
19mn à 22mg/l	73,8 ± 5,8	7,9 ± 3,1
9mn à 50mg/l	74,6 ± 12,2	7,1 ± 3,5

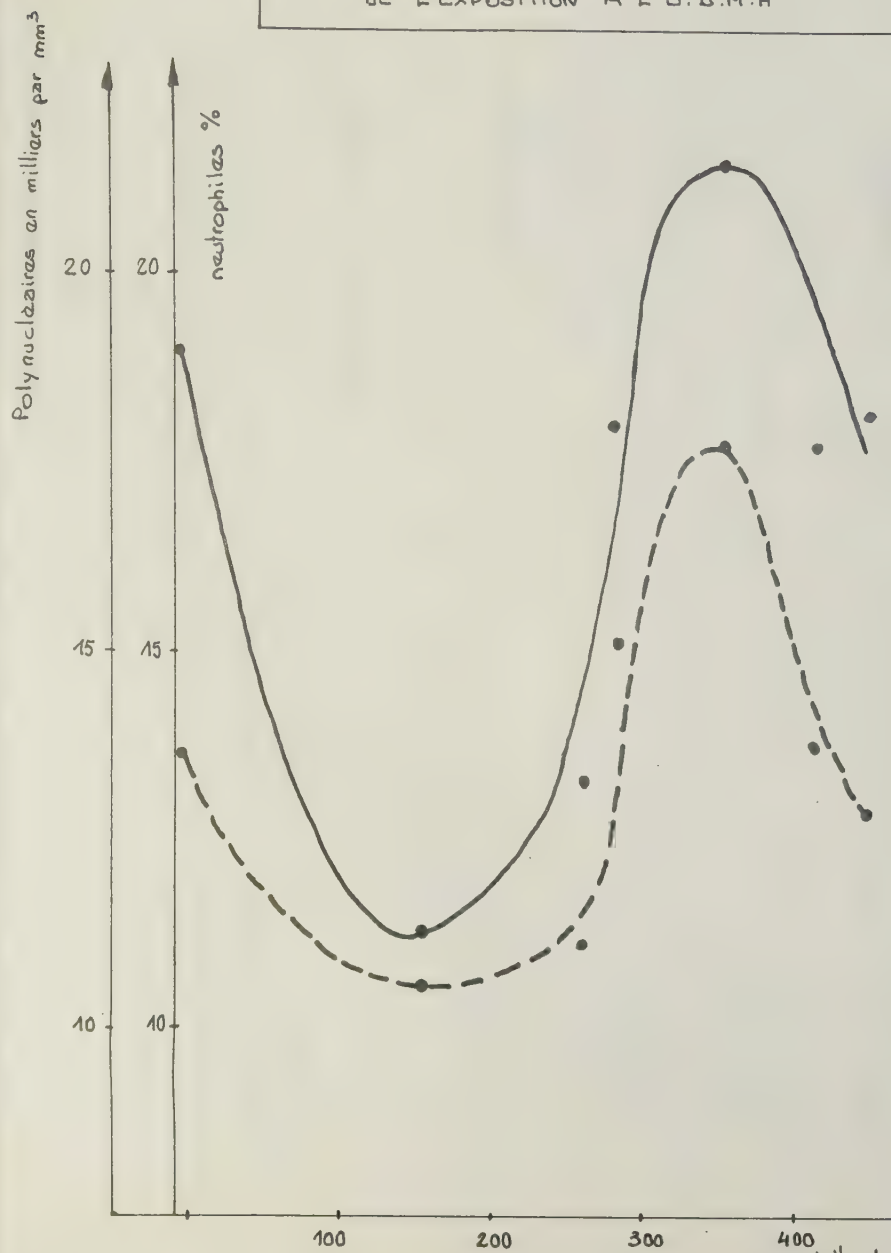
Tableau n° 17 : Evolution des pourcentages de mononucléaires dans les formules leucocytaires de rats intoxiqués par l'UDMH (voie aérienne).

Le taux des lymphocytes évolue en sens inverse du taux des neutrophiles. Par contre, la courbe des mononucléaires en nombre absolu est différente de celle des lymphocytes : après une franche augmentation pour une exposition de 7mn à 22mg/l, la courbe amorce une diminution régulière pour revenir à un nombre proche de celui des témoins pour l'intoxication aérienne la plus sévère (figure 17). Dans le cas des lymphocytes, les variations sont faibles par rapport à l'intoxication I.P. Les monocytes, quant à eux, évoluent peu.

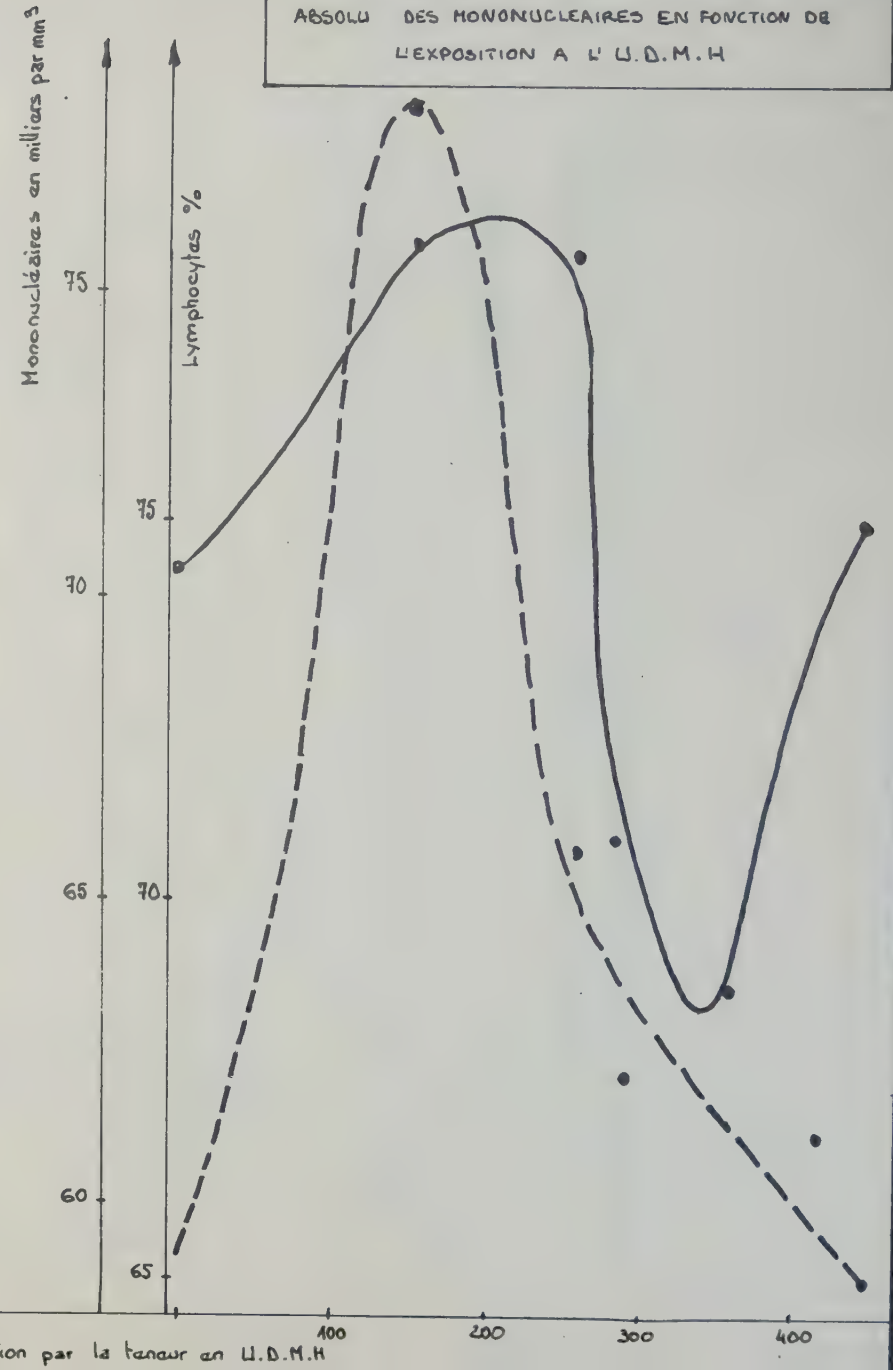
Du point de vue formule leucocytaire, l'exposition aux

Figure n°16

EVOLUTION DU TAUX DES NEUTROPHILES ET DU NOMBRE ABSOLU DES POLYNUCLEAIRES EN FONCTION DE L'EXPOSITION A L' U.D.M.H



EVOLUTION DU TAUX DES LYMPHOCYTES ET DU NOMBRE ABSOLU DES MONONUCLEAIRES EN FONCTION DE L'EXPOSITION A L' U.D.M.H



vapeurs d'UDMH n'apporte pas d'importantes variations, si on compare les résultats, ci-dessus, à ceux de l'intoxication par voie I.P.

.- MYELOGRAMMES -

Ces examens ne sont pratiqués que sur les rats subissant les intoxications les plus fortes (soit 22mg/l pendant 19mn et 50mg/l pendant 9mn).

lignées ou formes	p. 100 moyen pour rats subissant 22mg/l pendant19 mn	P. 100moyen pour rats subissant 50mg/l pendant 9mn
lignée rouge	39,57	33,51
lignée granulocytaire	49,97	55,48
lymphocytes	9,10	18,02
monocytes	1,32	0,83

Tableau n° 18 : Résultats des myélogrammes pratiqués sur des rats subissant une intoxication chronique sévère par l'UDMH (voie aérienne)

Ces myélogrammes sont comparables à ceux de l'intoxication par voie I.P. : ils montrent comme précédemment une légère diminution de l'érythropoïèse (retard de maturation principalement) et une augmentation des lymphocytes. Par ailleurs, on ne relève pas de variations de la granulopoïèse.

- COMMENTAIRES -

Du point de vue hématologique, il semble bien que l'action du toxique, par voie aérienne, soit pratiquement négligeable.

.- RESULTATS BIOCHIMIQUES -

De même que pour l'examen hématologique, les analyses biologiques ne sont pratiquées qu'après sacrifice des animaux à l'issue d'une intoxication de 40 jours. Pour la recherche et le dosage d'UDMH et

d'ammoniac dans le sang ou les urines, il est important de signaler que le sacrifice des animaux est intervenu entre 4 et 5 heures après la dernière exposition aux vapeurs d'UDMH.

- Substances azotées dans le sang et les urines

Sur le sang total ou le plasma, des dosages d'urée, d'azote total et d'UDMH sont effectués. Même pour les animaux exposés le plus longuement à des teneurs élevées en toxique, les taux moyens d'urée et d'azote total augmentent à peine par rapport aux témoins (au maximum et respectivement 5 et 8 p. 100).

Dans les urines, les taux d'urée et d'azote sont comparables, voire identiques à ceux des témoins.

Quant à l'UDMH, 4 heures après l'exposition au toxique, il n'en est plus retrouvé ni dans le sang, ni dans les urines.

- Electrophorèse des protéines plasmatiques

Le taux des protéines totales plasmatiques ne semble pas influencé par l'intoxication à l'UDMH. Mais le protéinogramme l'est, quoique très faiblement et pour les expositions les plus sévères.

Fractions protéiques en p. 100	Témoins	7mn à 51mg/l	19mn à 22mg/l	9mn à 50 mg/l
Albumine	57 ± 3,2	55 ± 4,5	54 ± 5	50 ± 7,3
Globuline α	14 ± 2	15 ± 3,1	17 ± 3,3	19 ± 3,8
Globuline β	24 ± 3,1	25 ± 3,8	23 ± 3,5	26 ± 4
Globuline γ	5 ± 1	5 ± 1,5	6 ± 2	5 ± 2

Tableau n° 19 : Evolution du protéinogramme en fonction de l'importance de l'intoxication chronique par l'UDMH (voie aérienne).

Cette analyse montre que l'atteinte toxique est faible, en particulier, dans le domaine hépatique : elle semble même encore plus faible par voie aérienne que par voie I.P.

Par ailleurs, il n'est jamais trouvé de protéinurie.

- Tests hépatiques

Les différents tests effectués ne donnent aucun résultat intéressant : ils sont identiques à ceux des témoins, même pour le test de Gros, pourtant légèrement perturbé lors de l'intoxication par voie I.P.

- Sels et pigments biliaires

La bilirubinémie ne subit pas de variations notables. Dans les urines, on ne relève pas de traces de sels et pigments biliaires.

- Cholestérol et lipides plasmatiques

Les taux moyens de cholestérol total et estérifié chez les rats témoins sont respectivement de l'ordre de 49 ± 5 et 28 ± 3mg/100ml, soit donc un coefficient d'estérification proche de 60 p. 100.

	Témoins	7mn à 51mg/l	19mn à 22mg/l	9mn à 50mg/l
Cholestérol total en mg/ 100ml	49 ± 5	51 ± 5	53 ± 5	52 ± 6
Cholestérol estérifié en mg/looml	28 ± 3	29 ± 4	27 ± 5	23 ± 6,5
Coefficient d'estérification en p. 100	57 ± 6	57 ± 6,5	53 ± 7	44 ± 8,5

Tableau nº 20 : Evolution du taux de cholestérol en fonction de l'importance de l'intoxication chronique par l'UDMH (voie aérienne).

Les variations du coefficient d'estérificiation du cholestérol sont relativement faibles : il faut noter que dans le tableau précédent ne sont pas donnés les résultats pour les intoxications légères, ces résultats étant comparables à ceux des témoins.

Quant aux lipides totaux, il n'y a pas de variations nettes

en fonction des expositions à l'UDMH.

- Glycémie

Dans le cas du glucose sanguin, il n'y a aucune variation significative en fonction de l'exposition aux vapeurs d'UDMH.

- Commentaires

Les examens biologiques pratiqués ne montrent donc guère de variations notables sauf pour le protéinogramme et le coefficient d'estérification du cholestérol : ces variations sont très faibles et même inférieures à celles notées lors de l'intoxication par voie I.P.

.- RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les animaux sacrifiés comme précédemment par électrocution, sont décapités, autopsiés et les prélèvements fixés : les techniques de fixation sont les mêmes que celles décrites au cours du Chapitre III.

- Examen macroscopique

Il est à noter que les animaux, surtout au cours d'intoxications prolongées, perdent leurs poils dans des régions bien délimitées, principalement l'abdomen, la face interne des cuisses et le museau ; de plus, les muqueuses externes sont très congestives, voire même excoriées, dans le cas du museau et des conjonctives.

A l'autopsie, les poumons, surtout après les fortes intoxications, sont souvent congestifs et parfois sont le siège d'infiltration hémorragiques. Mais les autres viscères ne présentent pas de lésions visibles.

- Examen microscopique pulmonaire

Dans les intoxications les plus faibles (5mn à 52mg/l), les poumons sont congestifs : ils présentent des zones d'alvéolites et un léger oedème périvasculaire dû à la dilatation des lymphatiques ; de plus, les muqueuses bronchiques sont irritées.

Pour des expositions moyennes, on relève de plus la présence de pneumonie réticulée hypertrophique des bases, d'emphysème des

sommets et de petits foyers inflammatoires formant des manchons autour des bronches.

Enfin pour une exposition journalière de 9 minutes à une concentration en UDMH de 50mg/l, on note des zones bien délimitées d'alvéolite oedémateuse et parfois hémorragique ainsi que des foyers de condensation des bases. On remarque des débris fuchsine-paraldéhyde positifs dans la lumière de certaines alvéoles dont les parois contiennent de nombreux macrophages et pneumocytes granuleux : c'est un aspect irritatif avec surproduction et réscrption de certains éléments du surfactant.

- Examen microscopique du cerveau

C'est seulement à partir du lot 3 (13mn à 22mg/l) que l'on note certaines anomalies : un certain nombre de neurones des noyaux craniens et du cervelet (cellules de Purkinje) a un cytoplasme très basophile, ce qui correspond vraisemblablement à une activité métabolique intense.

Les mêmes images plus accentuées se retrouvent pour les lots 4 à 6 : il faut noter dans de rares cas l'existence d'hémorragies au niveau de l'hypothalamus et des espaces méningés.

- Examen microscopique des autres viscères

La rate est riche en pigments ferriques d'origine hématique qui témoignent d'une hyperhémolyse.

Les reins sont parfois congestifs et il existe une dilation marquée des espaces de Bowman des glomérules.

Du point de vue testiculaire, aucun cas d'atrophie testiculaire n'est observé.

Quant aux viscères, il n'est rien relevé d'anormal au cours des examens pratiqués.

.- COMMENTAIRES -

On peut affirmer que l'UDMH ne présente pas de véritable toxicité chronique grave et pourtant, brutalement, à partir d'une dose

donnée ou d'une exposition donnée, on entre dans le domaine de la toxicité aiguë dont les symptomes sont presque uniquement nerveux.

Il y a donc une apparente disparité entre les intoxications chronique et aiguë : en effet, en intoxication chronique même pour des doses à peine inférieures à la DMT, on n'obtient jamais en 40 à 45 jours la mort, ni même l'amaigrissement des animaux. Ainsi :

- 2 rats meurent sur 12, après avoir subi une exposition de 11,5mn dans une atmosphère contenant 45mg/l d'UDMH (soit 521mg/l/mn) : les 2 animaux meurent au cours d'une phase excitatrice tonique et les 10 autres subissent des crises convulsives.

- On ne peut, par ailleurs, en une quarantaine de jours provoquer, ne serait-ce que l'amaigrissement d'animaux soumis, à une exposition journalière de 9mn dans une atmosphère contenant 50mg/l d'UDMH (soit 450mg/l/mn). Aucun d'entre eux ne subit de crise convulsive.

Il semble donc bien qu'il existe un seuil : il paraît donc intéressant de rechercher à mettre en évidence les manifestations d'une atteinte chronique nerveuse éventuelle.

CONCLUSIONS -

A la suite des expérimentations sur l'intoxication par voie intrapéritonéale, ce travail s'est poursuivi par l'étude de la toxicité aiguë et chronique par voie aérienne sur le rat mâle.

La réalisation d'un appareillage permettant de produire des intoxications par cette voie a permis ces expériences qui ont porté tout d'abord sur la toxicité aiguë dont voici les résultats :

- Teneur létale 100p. 100 pour 13mn d'exposition : 54mg/l
- Teneur létale 50p. 100 pour 13mn d'exposition : 45mg/l
- Teneur maximale tolérée pour 13mn d'exposition : 36mg/l

Les animaux meurent au cours de crises convulsives nerveuses (phase excitatrice tonique). Les doses, ci-contre, montrent que l'UDMH n'est pas une substance très toxique.

Du point de vue chronique, l'UDMH est encore moins nocif semble-t-il : les résultats tant pondéraux, hématologiques, biologiques, qu' anatomopathologiques ne montrent jamais d'atteinte grave même pour les teneurs les plus proches de la teneur maximale tolérée :

- Courbes pondérales : il n'a été constaté que de simple retard de croissance, jamais d'amaigrissement, de cachexie ou de mort en 45 jours d'expérimentation.
- Examens hématologiques : variations faibles des éléments sanguins en fonction des teneurs en toxique.
- Analyses biochimiques : seul le protéinogramme et le coefficient d'estérification du cholestérol montrent de légères perturbations.
- Examens anatomopathologiques : dans ce domaine, il a été relevé des atteintes pulmonaires importantes du fait de la voie d'introduction du toxique et des anomalies du tissu nerveux (hyperbasophilie de certains neurones des noyaux craniens et du cervelet.

Il y a donc une apparente disparité entre les intoxications aiguë et chronique : il paraît intéressant de tenter de mettre en évidence une atteinte nerveuse chronique très probable.

- C H A P I T R E V -

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU MODE D'ACTION DU TOXIQUE

- C H A P I T R E V -

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU MODE D'ACTION DU TOXIQUE

- INTRODUCTION -

L'étude de la toxicité aiguë et sublétale de l'UDMH, qui précède, a montré que, chez le rat, quelle que soit la voie de pénétration, intrapéritonéale ou aérienne, l'intoxication est à peu de choses près semblable : toutefois par voie aérienne apparaît de plus une intoxication cutanéo-muqueuse et pulmonaire.

Si l'on compare les résultats des deux chapitres précédents à ceux de la revue bibliographique du chapitre II , il est visible que le rat semble moins sensible à l'atteinte hépatorénale qui est en général relevée chez d'autres espèces animales.

L'atteinte qui apparaît la plus importante chez le rat semble bien être l'atteinte nerveuse ; cette étude va être reprise et sur rat intoxiqué chronique par conditionnement à l'évitement au son et sur chat par enregistrement électrocorticographique en toxicité aiguë et chronique.

Mais auparavant une autre atteinte sera étudiée, celle de la sphère génitale mâle chez la souris.

.- II - ETUDE DE L'ATTEINTE GENITALE -

L'étude de la fixation de l'UDMH-C^{14} sur les différents organes réalisée par REED et coll. (18) montre une fixation non négligeable sur les gonades du rat.

Les analyses anatomopathologiques, au cours des expériences exposées dans les Chapitres III et IV, mettent en évidence une atteinte génitale par le toxique, semanifestant, en particulier, par une atrophie testiculaire uni-ou bi-latérale avec parfois dégénérescence sertolienne et azoospermie. Il faut préciser que cette atteinte est surtout le fait de l'intoxication aiguë et qu'elle est plus marquée par voie intrapéritonéale que par voie aérienne :

- 30p. 100 des mâles parmi les animaux soumis à l'intoxication aiguë par voie intrapéritonéale et qui ont survécu,
- 10p. 100 des mâles, lors de l'intoxication aiguë par voie aérienne,
- 2 cas isolés lors de l'intoxication chronique par voie intrapéritonéale,
- aucun cas dans l'intoxication chronique par voie aérienne.

Avant même d'avoir obtenu tous ces résultats anatomopathologiques, certaines souris ayant survécu à l'intoxication aiguë par voie intrapéritonéale avaient été remises en cage par couple mâle-femelle : le but de cet essai était essentiellement d'examiner la descendance de ces couples.

.- PROTOCOLE DE L'EXPERIMENTATION -

En fait, le principal résultat de cette expérience a été l'observation d'une stérilité mâle.

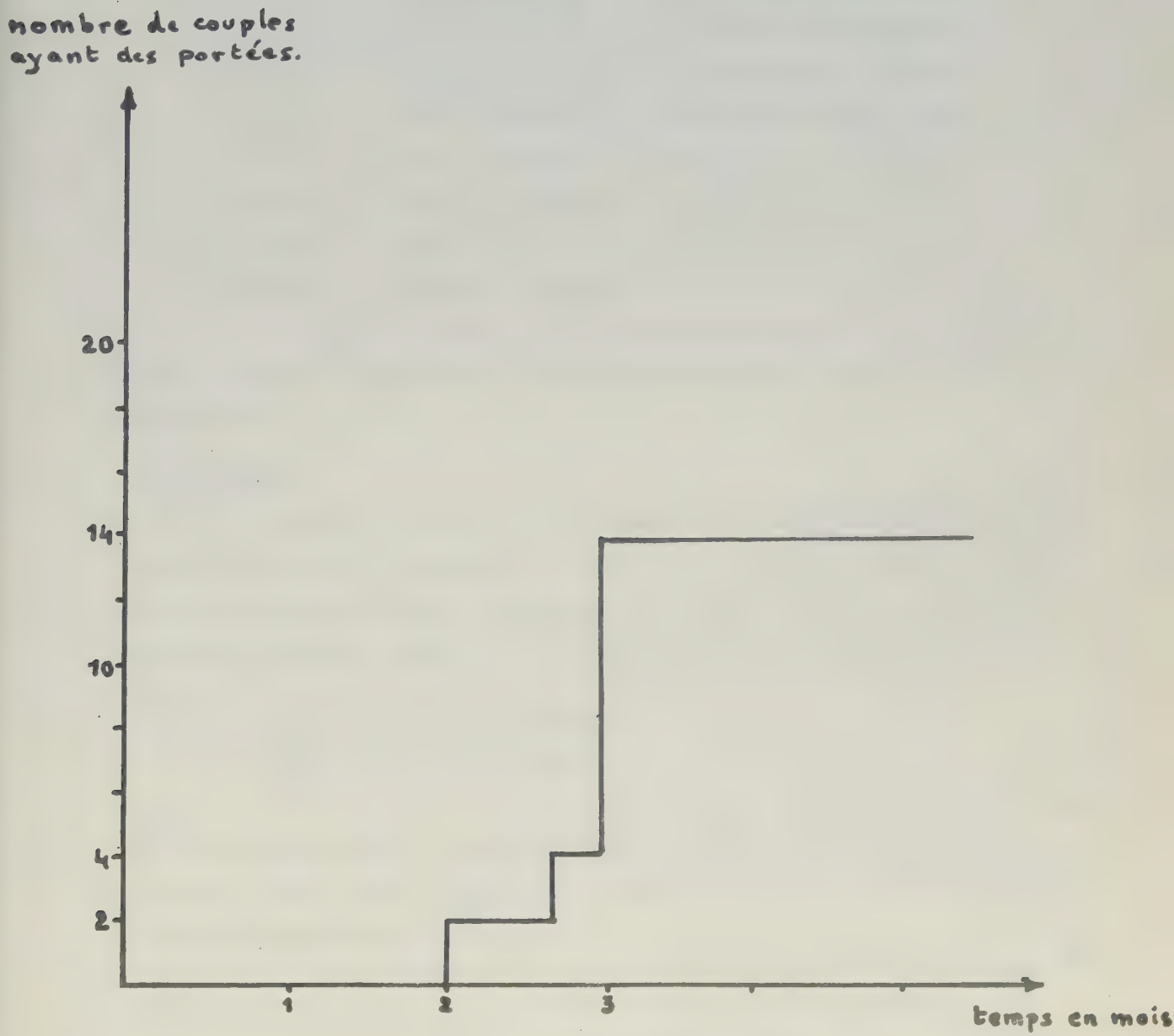
Sont ainsi réunis quinze jours après l'injection intrapéritonéale d'UDMH :

- 10 couples ayant reçu 100mg/kg
- 10 couples ayant reçu 120mg/kg
- 5 couples ayant reçu 140mg/kg
- 4 couples ayant reçu 160mg/kg
- 1 couple ayant reçu 180mg/kg

soit 30 couples au total.

Nombre de couples de souris ayant des portées après une intoxication aiguë par l' UDMH -

Figure n° 18



Comme au bout de quinze jours, après ces réunions de couples, aucun résultat tangible n'était prévisible, il est alors procédé à d'autres réunions de couples mixtes, c'est-à-dire constitués d'une souris intoxiquée et d'une souris non traitée, toutes deux de sexes opposés :

- 5 couples : 1 mâle (100mg/kg) + 1 femelle non intoxiquée
- 5 couples : 1 femelle (200mg/kg) + 1 mâle non intoxiqué
- 4 couples : 1 femelle (120mg/kg) + 1 mâle non intoxiqué
- 4 couples : 1 mâle (120mg/kg) + 1 femelle non intoxiquée
- 3 couples : 1 mâle (140mg/kg) + 1 femelle non intoxiquée
- 3 couples : 1 femelle (140mg/kg) + 1 mâle non intoxiqué
- 1 couple : 1 mâle (160mg/kg) + 1 femelle non intoxiquée
- 1 couple : 1 femelle (160mg/kg) + 1 mâle non intoxiqué

soit, au total, 13 couples constitués d'un mâle intoxiqué et d'une femelle neuve et 13 couples comportant une femelle intoxiquée et un mâle neuf.

.- RESULTATS -

Parmi le premier lot d'animaux dans lequel mâles et femelles sont préalablement intoxiqués, au bout de 2 mois, deux couples assurent leur descendance, bientôt suivis par deux autres couples, puis après 3 mois par 10 autres couples. Ces 14 couples féconds étaient constitués par :

- 9 couples ayant reçu 100mg/kg
- 5 couples ayant reçu 120mg/kg

Ces couples ont continué, par la suite, à avoir des portées de façon normale. Quant aux 16 autres couples, il n'ont jamais eu de portées bien qu'ils aient été conservés jusqu'à leur mort naturelle (figure 18).

Les couples constitués par des femelles intoxiquées et des mâles neufs ont tous, sans exception, eu des portées rapidement.

Par contre les treize couples formés de mâles intoxiqués

et de femelles neuves ont donné des résultats tout à fait comparables à ceux des couples dont les membres avaient été intoxiqués préalablement, soit :

- 5 couples dont le mâle avait reçu 100mg/kg
- 3 couples dont le mâle avait reçu 120mg/kg

ont eu des portées.

.- COMMENTAIRES -

Ces résultats tendent à confirmer les résultats anatomopathologiques rappelés précédemment. Cette expérience montre, par ailleurs, que seules les souris mâles sont atteintes de stérilité pour des intoxications supérieures ou égales à 100mg/kg ; mais, pour certaines de celles qui ont reçu les doses les plus faibles, cette atteinte est réversible au bout de 2 ou 3 mois après l'injection intrapéritonéale.

Il faut signaler, de plus, que toutes les portées de jeunes souris, provenant de parents ayant subi l'intoxication par l'UDMH, étaient normales, ont eu une durée de vie non moins normale et qu'ils ont eu, également, une reproduction tout-à-fait normale.

.- II - ACTION DE L'UDMH SUR LE SYSTEME NERVEUX -

De même qu'il paraît intéressant de mettre en oeuvre cette expérimentation simple concernant l'atteinte génitale, une série d'expériences est menée afin de tenter de cerner l'atteinte nerveuse, surtout du point de vue chronique.

Du point de vue bibliographique, un exposé des travaux peu nombreux concernant cette action a été fait au cours du Chapitre II. Il paraît utile de procéder à un rappel des résultats obtenus sur ce sujet lors des intoxications expérimentales chez le rat par l'UDMH.

.- RAPPEL DES PREDECENTS RESULTATS -

Les résultats, dont il est fait état dans ce paragraphe, ne

concernent que la sphère nerveuse dans l'intoxication aiguë et chronique. Un point important à rappeler, est la solubilité très grande de l'UDMH à la fois dans l'eau et les lipides, ce qui peut expliquer la fixation de ce toxique sur les tissus nerveux.

- Atteinte nerveuse aiguë

L'intoxication aiguë par l'UDMH quelle que soit la voie de pénétration, montre un tableau symptomatologique de type nerveux chez le rat :

a) Pendant l'intoxication aérienne
   - inquiétude et besoin de fuite
   - halètement, dyspnée interrompue par de profonds mouvements expiratoires spasmodiques ; ces signes se poursuivent pendant environ 30mn après la fin de l'exposition aux vapeurs de l'UDMH.

b) Après l'intoxication aérienne
   - gêne dans la démarche et prostration
   - phases excitatrices toniques, rarement cloniques, avec réaction violente aux bruits ; troubles toniques (queue raide, tremblements, maladresse accentuée, crises convulsives).
   - mort au bout d'une à deux heures après 2 à 3 crises convulsives au cours d'une phase excitatrice tonique ; l'animal meurt avec le museau appuyé sur la poitrine, les pattes antérieures le long du corps et les pattes postérieures dans le prolongement du corps raidi

L'examen anatomopathologique des prélèvements montre une atteinte nerveuse :

- chromatolyse au niveau de nombreuses cellules de Purkinje du vermis,
- dégénèrescence de certaines cellules pyramidales des lobes temporaux et pariétaux,
- chromatolyse de certains neurones des noyaux des nerfs craniens

- Atteinte nerveuse chronique

Seuls les examens anatomopathologiques révèlent une atteinte

nerveuse chronique : lésions neuronales disséminées (péricaryons foncés et altérations nucléaires). Cette atteinte est plus spécialement localisée dans certaines régions :

- noyaux vestibulaires
- cellules de Purkinje du cervelet
- hpothalamus
- hippocampe et corne d'Ammon

Ces constations rejoignent les résultats des études expérimentales de FAIRCHILD et STERMAN (9), de WEIR et coll. (29). Par ailleur, REYNOLDS et coll. (21) ont relevé chez le singe une diminution des perfomances de cet animal.

.- CONDITIONNEMENT A L'EVITEMENT AU SON DE RATS INTOXIQUES CHRONIQUEMENT PAR L'UDMH

Il a paru intéressant de rechercher, si ce phénomène de diminution des performances existe lors du conditionnement de rats intoxiqués chroniquement par l'UDMH.

Dans ce but, la technique de conditionnement à l'évitement au son semble une méthode de choix.

- Techniques d'intoxication utilisées

La voie d'introduction du toxique est la voie intrapéritonéale. Trois séries, de 24 rats chacune, subissent des intoxications différant par la dose reçue :

- 20mg/kg/jour
- 50mg/kg/jour
- 80mg/kg/jour

Le même nombre de rats servent de témoins et reçoivent chaque jour le même volume de sérum physiologique en intrapéritonéale.

Les animaux, au début de chacune des expérimentations, pèsent 248 $\pm$ 21 grammes. En fait, chaque lot de 24 rats intoxiqués et de 24 témoins est divisé en 2 parties égales :

- la première partie subit une intoxication à l'une des doses précitées pendant 15jours, puis est soumise au conditionnement, les injections de toxique étant poursuivies pendant ce temps.

- la seconde partie est tout d'abord conditionnée, puis soumise à l'intoxication pendant 15 jours. Après cette période, les injections étant continuées, les rats subissent un nouveau conditionnement afin de comparer la mémorisation des animaux intoxiqués et celle des témoins.

- Techniques de conditionnement à l'évitement au son

La conduite de toutes ces expérimentations a été grandement influencée par les publications de CARDO (2).

Le conditionnement a été effectué à l'aide de cages RACIA dont l'équipement électronique a dû être remanié et amélioré. L'animal doit apprendre à sauter d'une grille sur l'autre, par-dessus une barrière électrifiée en continu, dès la réception d'un signal sonore : chaque fois qu'il n'obéit pas, il est pénalisé par un choc électrique. Le son est donc le stimulus conditionnel et le choc le stimulus inconditionnel.

Une technique de conditionnement constante a été choisie dont voici les paramètres :

a) Stimulation conditionnelle (son)
   - fréquence : 1 500c/s
   - intensité : 80 db
   - durée : 2 s

b) Intervalle entre les 2 stimuli
   - durée : 1 s

c) Stimulation inconditionnelle (choc électrique)
   - voltage : 22, 34, 46, 58 ou 70 v
   - durée : 3 s

d) Repos séparant 2 séquences successives

- durée : 3 s

La figure n° 19 donne un schéma de cette organisation temporelle des stimuli.

Du point de vue choc, le choix du voltage minimal du courant électrique déterminant la fuite s'est imposé : le voltage a été autant que possible réglé de telle sorte que l'animal ne crie pas ou presque pas.

Les séances de conditionnement ont été faites le matin, soit de 6 H 30 à 9 H 30, soit de 8 H à 11 H. Chaque série expérimentale comporte 6 animaux (soit 3 essais et 3 témoins). Chaque animal subit, quotidiennement 4 séries de 25 séquences de 2 stimuli chacune.

Le rat est amené dans la cage RACIA, où il reste 3 minutes au repos ; il est ensuite soumis à 25 séquences successives de stimuli et il est aussitôt remplacé par un autre animal. Témoins et animaux en essai, alternent. Pour que 6 animaux subissent chacun et successivement une série de 25 séquences, il faut environ 40 à 45 minutes. Ils sont ensuite passés à nouveau dans le même ordre en cage RACIA pour une seconde série : chaque animal se repose donc pendant environ 35 minutes entre 2 séries de conditionnement. Il faut préciser que pendant ce repos l'animal est isolé et ne peut ni entendre, ni voir son successeur dans la cage.

- Choix des critères de performance

L'appareillage utilisé au cours de ces expérimentations permet l'enregistrement spatial de la position du rat, en même temps que sa position dans le temps par rapport au son et au choc électrique qui sont eux aussi enregistrés. Le type d'enregistrement est donné dans la figure n° 20, en même temps que sont schématisés les différents types de réponse aux stimuli.

Les réponses aux stimuli peuvent être de 4 types :

- pas de réponse (Ro) à aucun des 2 stimuli : l'animal ne bouge pas et reste sur la grille où il se trouvait avant le début de la séquence.

Schéma de l'organisation temporelle des stimuli, lors du conditionnement à l'évitement au son

Figure nº 19

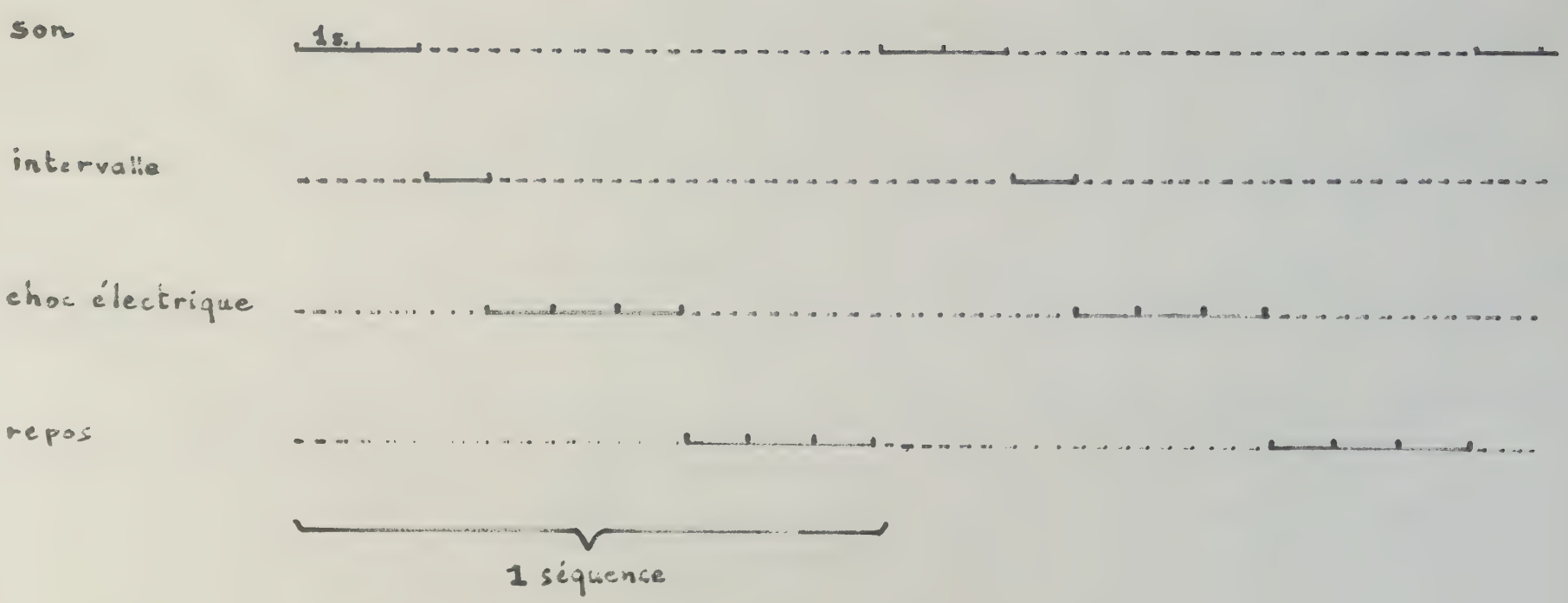
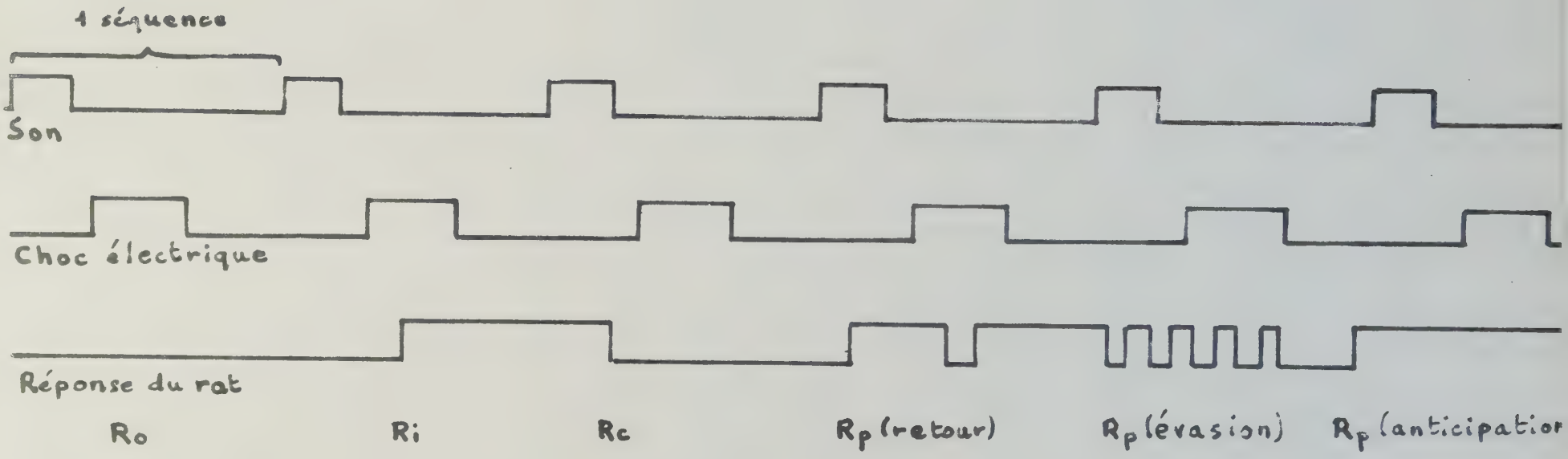


Schéma des types d'enregistrement et de réponses aux stimuli lors du conditionnement à l'évitement -au son

Figure nº 20



- réponse inconditionnelle (Ri) : l'animal ne réagit pas au stimulus conditionnel (son), mais, par contre, saute la barrière et change de grille quand le stimulus inconditionnel (choc électrique) intervient.
- réponse conditionnelle (Rc) : l'animal n'attend pas le stimulus inconditionnel, mais réagit en changeant de grille à l'audition du stimulus conditionnel.
- réponse perturbée (Rp) : CARDO (2) au cours de l'étude de certaines substances a observé l'insuffisance du système de notation des résultats représenté par les 3 types de réponses précédentes. Cet auteur note, en particulier, que l'amphétamine entraîne rapidement chez le rat une réaction conditionnelle d'évitement parfait. Du point de vue performance brute, cette substance améliore ce type de comportement, mais fait apparaître des conduites secondaires qui témoignent de la part de l'animal d'une certaine désadaptation à la situation. Pour CARDO, la performance brute ne suffit pas et il a noté ce qu'il appelle des "perturbations" qui seraient au nombre de 3 :

- l'évasion : l'animal cherche à s'échapper en sautant vers le haut de la cage.
- l'anticipation : l'animal franchit la barrière avant la stimulation sonore.
- le retour : le rat après avoir correctement sauté, revient sur la grille qu'il vient de quitter.

Ces 3 erreurs se retrouvent au cours de conditionnement de rats non traités, mais disparaissent rapidement du fait qu'elles sont sanctionnées par un choc électrique. Mais certaines substances ou lésions nerveuses particulières font apparaître ces perturbations avec une fréquence notable. Cette notion de réponses perturbées est particulièrement intéressante dans l'étude du conditionnement à l'évitement au son de rats soumis à une intoxication chronique par l'UDMH.

Pour qu'un rat puisse être considéré comme conditionné, il faut que cet animal réussisse 70p. 100 de réponses conditionnelles (Rc) au cours d'une série de 25 séquences. En fait, certains animaux n'atteignent jamais cette performance. Aussi a-t-il paru nécessaire de compléter par d'autre critères ; des expérimentations préliminaires ont montré que l'on peut en retenir trois :

- 7 Rc successifs au cours d'une série de 25 séquences
- 70p. 100 Rc au cours d'une seule série
- 50p. 100 Rc en moyenne au cours d'une journée (correspondant à 4 séries).

Seront retenus comme conditionnés les animaux qui obtiendront au moins 2 de ces performances au cours d'une seule journée.

Le conditionnement à l'évitement au son, ainsi conçu sur rats non traités se réalise en 15 à 20 jours, soit en 60 à 80 séries de 25 séquences.

- Résultats du conditionnement après administration d'UDMH

Les résultats montrent qu'il n'y a aucune différence significative du point de vue conditionnement entre les animaux recevant 20mg/kg/jour et les témoins.

a) Animaux recevant 50mg/kg/jour d'UDMH

12 rats intoxiqués et 12 témoins ont été soumis au conditionnement en 4 séries de 6 animaux (3 essais + 3 témoins) suivant les modalités expliquées précédemment.

L'UDMH ne semble pas avoir d'action sur l'acquisition du conditionnement ou tout au moins pas d'action significative : en effet, au bout de 18 jours, tous les animaux sont conditionnés sauf 2 intoxiqués et 3 témoins.

La marche du conditionnement n'est pas, elle non plus, affectée sensiblement : l'UDMH à cette dose active légèrement la disparition des réponses nulles (Ro).

Mais le nombre des réponses perturbées est environ deux fois supérieur chez les intoxiqués que chez les témoins.

Le tableau n° 21 donne la moyenne des réponses obtenues le 18me jour. Il est à noter que certaines réponses perturbées (Rp) sont comptés parmi les réponses conditionnelles (Rc) : il s'agit des perturbations par retour, où l'animal franchit la barrière au moment du son, mais revient à son point de départ avant la fin de la séquence.

	Témoins	Essais
Meilleure suite de Rc successifs moyenne	8	11
Rc p. 100 moyen de la meilleure série	68	72
Rc p. 100 journalier moyen	52	54
Ro p. 100 journalier moyen	7	5
Ri p. 100 journalier moyen	37	34
Rp - Retour p. 100 journalier moyen	0	2
Rp - Evasion p. 100 journalier moyen	2	4
Rp - Anticipation p. 100 journalier moyen	2	3
Rp total p. 100 journalier moyen	4	9

Tableau n° 21 : Résultats comparatifs moyens au 18ème jour de conditionnement à l'évitement au son, chez des rats recevant 50mg/Kg/jour d'UDMH et des témoins.

Pour cette dose, la seule remarque intéressante est le nombre important de réactions perturbées notées chez les rats intoxiqués.

b) Animaux recevant 80mg/kg/jour d'UDMH

Le même nombre d'animaux est mis en oeuvre que pour l'expérimentation précédente. La marche du conditionnement est pour cette dose très influencée par l'intoxication. Le tableau suivant montre, en effet, que les rats traités par l'UDMH sont plus lents à parvenir au conditionnement. Au cours de ces expériences 2 rats de chaque lot n'étaient pas conditionnés au bout de 20 jours.

JOURS		10me	11me	12me	13me	15me	16me	17me	18me	19me	20me
Nombre d'animaux conditionnés	Essais	0	0	0	1	2	6	8	9	10	10
	Témoins	0	1	3	5	8	9	10	10	10	10

Tableau nº 22 : Evolution du conditionnement à l'évitement au son de rats recevant 80mg/kg/jour d'UDMH et de témoins.

Par ailleurs, le pourcentage de réponses perturbées est notablement augmenté : il est environ 4 à 5 fois supérieur au même type de réponses chez les témoins. Le tableau nº 23 donne le pourcentage moyen des réponses obtenues au 19me jour.

	Témoins	Essais
Meilleure suite de Rc successifs moyenne	9	10
Rc p. 100 moyen de la meilleure série	70	67
Rc p. 100 journalier moyen	54	51
Ro p. 100 journalier moyen	35	36
Ri p. 100 journalier moyen	8	7
Rp - retour p. 100 journalier moyen	0	6
Rp - evasion p. 100 journalier moyen	1	4
Rp - anticipation p. 100 journalier moyen	2	2
Rp total p. 100 journalier moyen	3	12

Tableau nº 23 : Résultats comparatifs moyens du 19me jour du conditionnement à l'évitement au son, chez des rats recevant 80mg/kg/jour et des témoins.

Le tableau nº 23 montre le nombre important des réponses perturbées, en particulier, l'importance des réponses de retour : il faut noter, en effet, qui si elles n'étaient pas décomptées avec les réactions

conditionnelles, 9 sur 10 des animaux intoxiqués n'auraient pas atteint les chiffres nécessaires pour affirmer leur conditionnement.

c) Commentaires

D'ores et déjà, cette expérimentation semble montrer une certaine difficulté de la part des rats intoxiqués chroniquement par l'UDMH à s'adapter au conditionnement : ce manque d'adaptation est surtout manifeste par le nombre de réponses perturbées fournies par l'animal au cours de son conditionnement.

- Résultats du reconditionnement sur rats préalablement conditionnés puis intoxiqués -

Tout comme précédemment, il est à noter qu'il n'existe aucune différence significative entre les animaux recevant 20mg/kg/jour d'UDMH et les témoins.

Cette expérimentation commence par un conditionnement d'animaux non traités : ceux qui au bout de 20 jours n'atteignent pas les critères de conditionnement sont éliminés. A l'issue de cette période, la moitié des animaux subit l'intoxication (soit 50 ou 80 mg/kg/jour). Après 15 jours, les injections I.P. étant poursuivies, les rats sont soumis à un nouveau conditionnement, dont les paramètres sont absolument identiques à ceux du premier conditionnement. Le but de cette expérimentation est de tenter de tester la mémorisation du comportement appris, après intoxication.

En 5 à 6 jours, les témoins peuvent être considérés comme reconditionnés. Chez les animaux intoxiqués, on assiste à un phénomène surprenant : en effet, tous sans exception sont reconditionnés dès le le 2me jour, mais, le 3me jour un phénomène de désadaptation rapide au conditionnement intervient et le pourcentage moyen des réponses conditionnées passe de 70p. 100 au 2me jour à 20p. 100 au 5me jour.

Animaux	Total	1er j.	2e j.	3e j.	4e j.	5e j.	10e j.	15e j.	20e j.
Témoins	9	0	0	0	2	9	9	9	9
50mg/kg/jour	10	1	9	10	4	1	3	7	7
Témoins	10	0	0	1	3	9	10	10	10
80mg/kg/jour	10	2	10	9	2	0	3	4	4

Tableau n° 24 : Evolution du reconditionnement chez des rats préalablement conditionnés puis intoxiqués par l'UDMH.

L'expérimentation est poursuivie : quelques animaux intoxiqués reviennent à un conditionnement normal ; maus au bout de 20 jours, c'est le cas pour seulement 70p. 100 des rats recevant 50mg/kg/jour et 40p. 100 de ceux recevant 80mg/kg/jour.

Cette expérience montre nettement l'apparition d'un phénomène de désadaptation au conditionnement, alors même que la mémorisation du comportement acquis pouvait sembler amélioré.

- Commentaires -

Le but de ces expériences est de mettre en évidence l'atteinte nerveuse provoquée par une intoxication chronique à l'UDMH, complètant ainsi les résultats anatomopathologiques obtenus précédemment.

Ce qui semble ressortir de cette expérimentation est une certaine perturbation, sinon une désadaptation au conditionnement de la part de rats intoxiqués chroniquement à des doses supérieures à 20mg/kg/jour.

En effet, les animaux intoxiqués fournissent au cours du conditionnement un nombre de réponses perturbées non négligeable : il s'agit de réponses soit de retour, soit d'évasion, soit d'anticipation.

La deuxième série d'expériences, après un premier conditionnement suivi d'une intoxication, amène à pratiquer un second conditionnement pour tester la mémorisation du comportement acquis. On assiste alors, après un retour rapide à un niveau de conditionnement correct, à une désadaption

Disposition des électrodes sur le crâne du chat implanté chronique.

Figure nº 21.

I : Indifférente

M : Masse

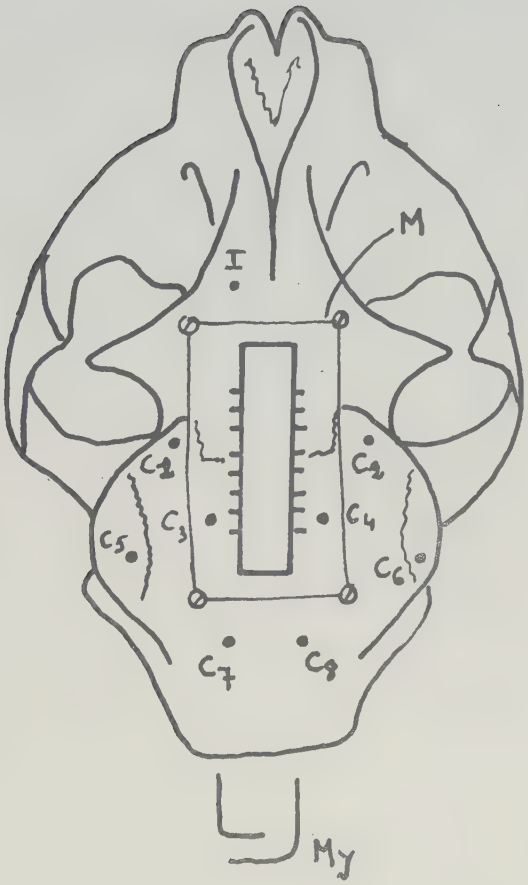
C_1 C_2 : Aire somesthésique

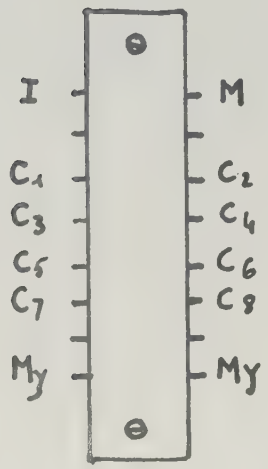
C_3 C_4 : Aire associative

C_5 C_6 : Aire auditive

C_7 C_8 : Aire visuelle

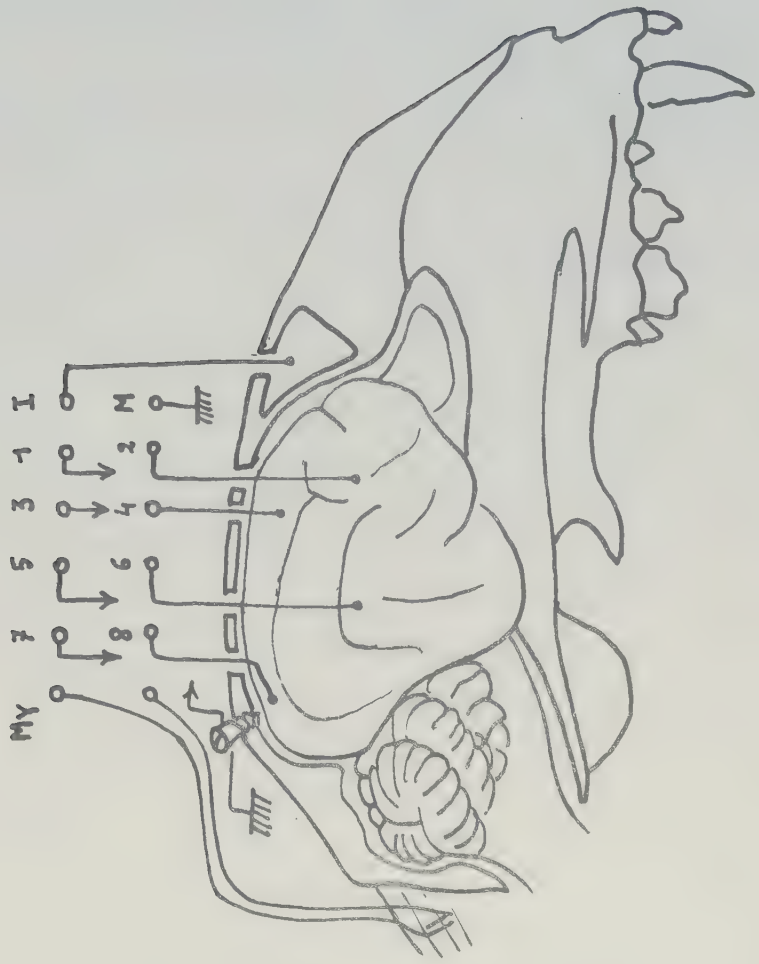
My : Myo-nuque.





Disposition des électrodes sur le cortex du chat implanté chronique.

Figure nº 22



brutale difficilement récupérable après 20 jours : en effet, les animaux ne peuvent être tous reconditionnés.

Dans les deux types d'expérimentation, ces phénomènes de perturbation du comportement ne sont apparus que pour des doses fortes (50 et 80mg/kg/jour).

.- ETUDE DE L'ATTEINTE NERVEUSE CHEZ LE CHAT INTOXIQUE PAR L'UDMH -

Après cette étude portant sur la toxicité nerveuse engendrée par l'UDMH chez le rat, il paraît intéressant d'analyser l'action de ce toxique sur le système nerveux central, grâce à l'obtention d'un tracé de l'activité électrique du cerveau.

A cette fin, l'animal retenu, pour cette expérimentation est le chat.

- Méthodes

Trois chats mâles sont utilisés. Deux d'entre eux à l'âge de 1 an environ subissent une intervention chirurgicale destinée à les munir d'électrodes implantées chroniquement au niveau du cortex : cette opération est du type de celle mise au point par CHATELIER et GINET (3).

L'emplacement des électrodes est choisi de façon à recueillir l'activité des différentes aires du cerveau. La disposition est la suivante à droite comme à gauche (fig. 21 et 22).

- cortex somesthésique
- cortex associatif
- cortex auditif
- cortex visuel

De plus, une électrode bipolaire de myographie est laissée dans les muscles de la nuque et une électrode indifférente dans le sinus frontal.

Huit jours après l'intervention, des enregistrements-témoins sont pratiqués au moyen d'un Polygraphe ECEM portatif à 8 voies, appareil qui est utilisé tout au long de cette expérimentation.

Les dérivations employées sont les suivantes :

- voie 1 : cortex somesthésique - associatif gauches
- voie 2 : cortex associatif - auditif gauches
- voie 3 : cortex auditif - visuel gauches
- voie 4 : cortex somesthésique - associatif droits
- voie 5 : cortex associatif - auditif droits
- voie 6 : cortex auditif - visuel droits
- voie 7 : cortex auditif gauche - auditif droit
- voie 8 : myogramme de la nuque

- Tracés-témoins

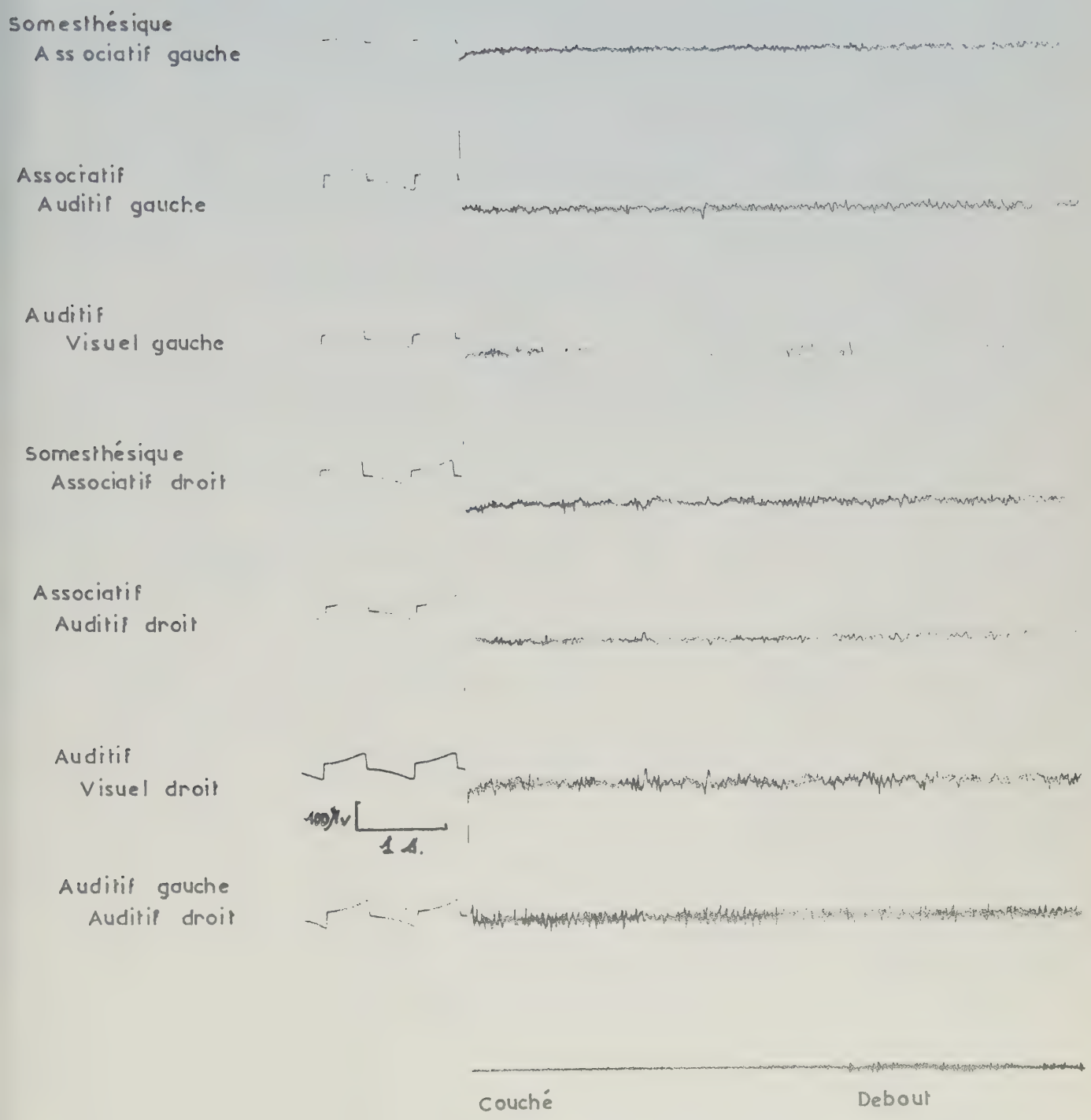
Une série de tracés de référence est obtenue de façon à connaître pour chaque animal l'activité électrique spontanée correspondant à différents états de vigilance : veille agitée, veille calme, somnolence et sommeil.

Pour les deux chats implantés-chronique, l'activité correspondant à un état de veille moyen est la suivante (figure n° 23).

- sur toutes les dérivations, on note une activité régulière de 40 à 50 microvolts d'amplitude ; l'activité de fond est constituée par un rythme de 20 à 25 hz de faible amplitude sur les dérivations antérieures et légèrement plus ample sur les régions postérieures ;
- sur les voies correspondant aux cortex visuel et auditif apparaissent toutes les 5 à 10 secondes, de façon irrégulière, de courtes bouffées de rythme lent de 3 à 4 hz qui modulent l'activité de base ; sur ces mêmes dérivations se rencontrent de petites déflections rapides isolées sans caractère paroxystique pouvant correspondre à des potentiels évoqués ;
- enfin, sur toutes les voies apparaissent, groupées ou irrégulières des déflections positives ou négatives correspondant aux mouvements oculaires.
- par ailleurs, l'activité myographique de l'animal au repos est stable et régulière.

Tracé - témoin : état de veille moyen du chat

Figure nº 23.



Lorsque l'animal devient très attentif ou s'agite, l'activité générale devient très rapide, de faible amplitude, désynchronisée et surchargée de mouvements oculaires. Au contraire, un relâchement de l'attention se traduit par une augmentation générale de l'amplitude avec prédominance de rythmes synchronisés de 4 à 7 hz. La somnolence ou le sommeil se traduisent par l'apparition d'ondes lentes de 1 à 3 hz irrégulières et de grande amplitude entrecoupée de bouffées régulières, de 4 à 7 hz bien synchronisées.

- Administration de l'UDMH

Des solutions d'UDMH sont injectées par voie intrapéritonéale à doses uniques et croissantes de 5 à 40mg/kg. Entre chaque injection, un délai d'une semaine est observé, permettant une bonne récupération de l'animal.

- Résultats

a) Dose de 5mg/kg

- Comportement -

l'animal reste calme dans sa cage. On note quelques périodes de sommeil, 30 minutes, une heure et une heure et demie après l'injection. Il n'apparaît aucune attitude d'angoisse, ni de comportement pouvant évoquer la souffrance.

- Tracé -

L'activité de fond est faite d'un rythme de 15 à 25 hz désynchronisé sur lequel on relève des bouffées courtes synchronisées à 4,7 et 15 hz.

Des bouffées d'ondes lentes s'enregistrent pendant l'attitude de sommeil. L'enregistrement est poursuivi pendant 6 heures et aucune anomalie n'est remarquée.

b) Dose de 10mg/kg

- Comportement -

L'animal est calme, il ne paraît éprouver aucune inquiétude,

ni aucune souffrance. Plusieurs passages de somnolence spontanée interviennent entrecoupés d'éveil et de séance de toilettage.

- Tracé -

On relève une alternance de rythmes rapides désynchronisés pendant les phases de veille et de rythmes plus lents pendant les périodes d'assoupissement : dans ce cas, il s'agit de bouffées de 4 à 7 hz.

Trente minutes après l'injection, on remarque une bouffée isolée de moins d'une seconde d'un rythme désynchronisé de 8 hz assez pointu et d'allure paroxystique : jusqu'à la fin de l'enregistrement aucun autre incident de ce type n'a pu être retrouvé.

c) Dose de 15mg/kg -

- Comportement -

L'animal, trente minutes après l'injection, devient assez agité et semble inquiet. Après 45 minutes, l'animal vomit après avoir miaulé sur un ton rauque.

A partir de ce moment, toutes les 5 à 10 minutes, le chat présente une attitude angoissée avec agitation et miaulements rauques. A plusieurs reprises, l'animal tombe tout d'une pièce, brusquement ; puis il se relève en miaulant et reste immobile, yeux ouverts, dans une attitude d'expectative. Ce comportement, est entrecoupé de périodes brèves de somnolence.

Trois heures après l'injection d'UDMH, les phases de somnolence deviennent plus nombreuses et plus longues. Ce n'est que six heures après l'injection que le comportement de l'animal redevient absolument normal.

- Tracé -

Environ 40 minutes après l'injection, on note l'apparition d'un rythme rapide, bien synchronisé avec prédominance d'une fréquence de 15 hz s'organisant en bouffées pointues de 0,5 seconde.

Dose 15 mg/kg (40 minutes après l'injection):
Apparition de courtes bouffées pointues de rythme rapide et de faible amplitude

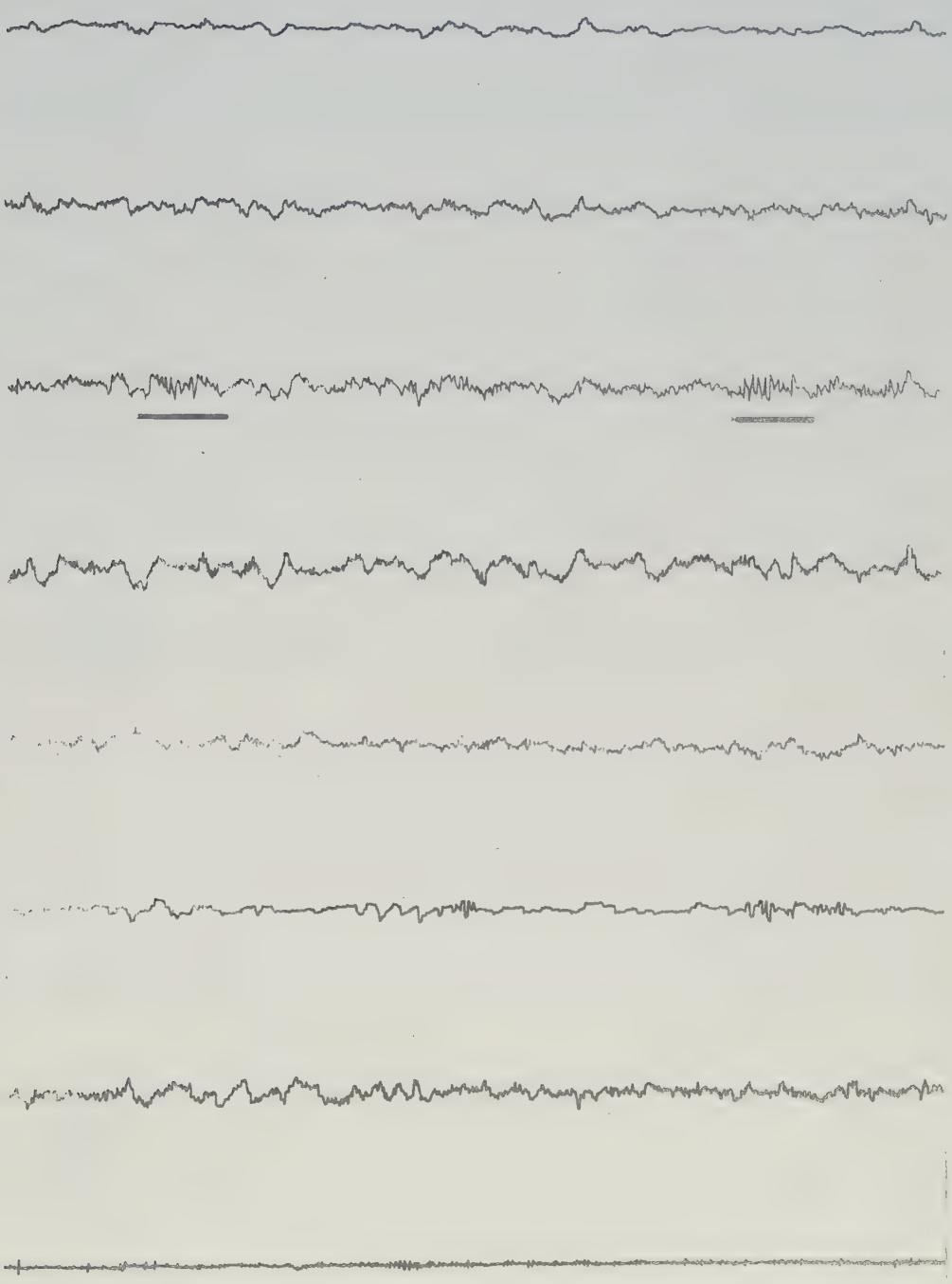
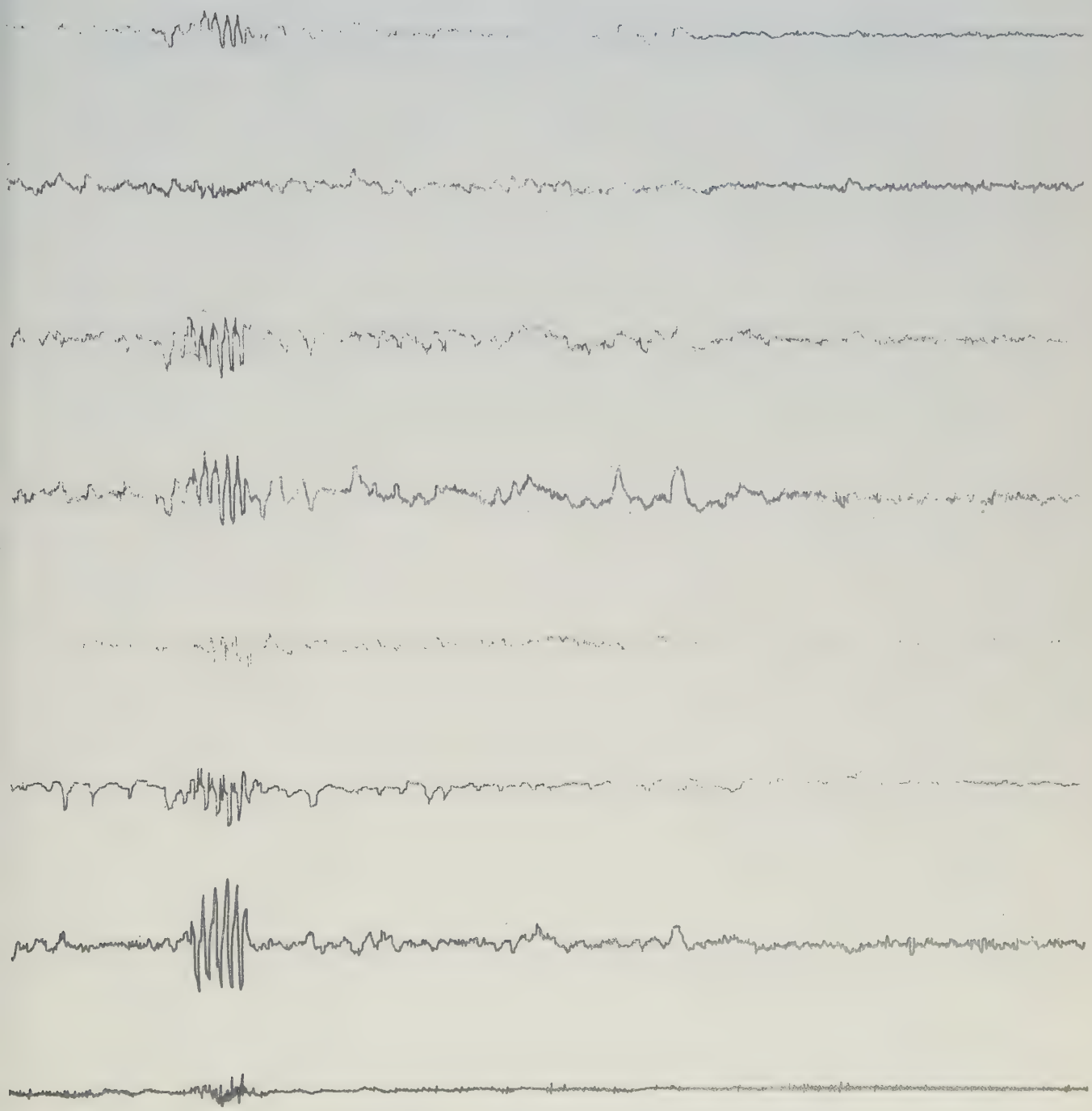


Figure nº 24

Dose 15 mg/kg (2 heures 30 minutes après injection) :

Bouffée hypersynchrone, suivi d'un tracé rapide accompagnant une attitude d'inhibition.

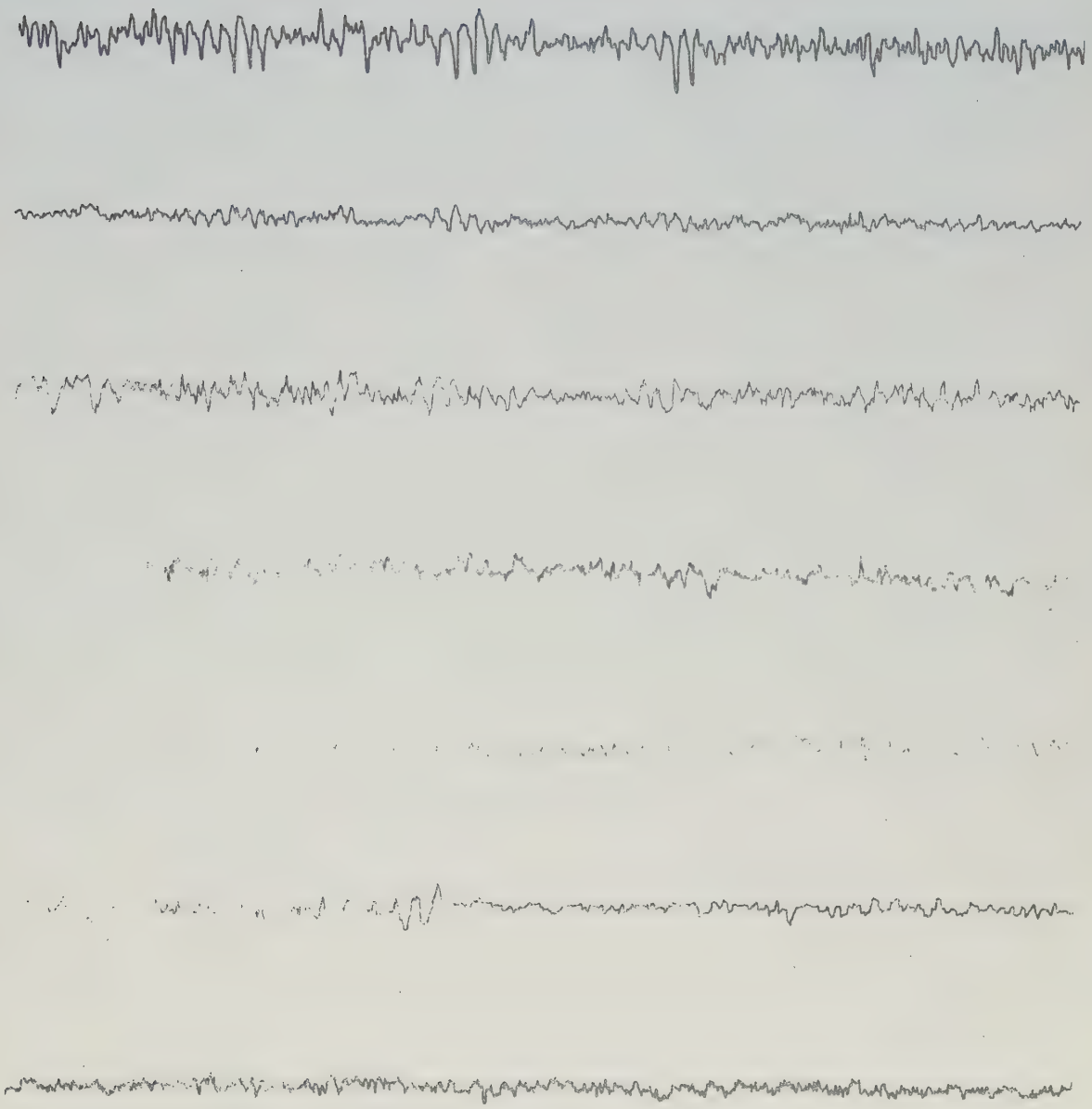
Figure n° 25.



Dose 15 mg/kg (24 heures après l'injection):

Tendance à la somnolence .

Figure n° 26



Ces courtes bouffées hypersynchrones sont surtout nettes sur la région postérieur gauche. On remarque l'apparition d'une de ces bouffées, toutes les dix minutes environ comme le montre la figure n° 24.

Après 50 minutes se produit un ralentissement général avec prédominance d'un rythme lent de 2 à 5 hz. Les bouffées hypersynchrones pointues apparaissent sur toutes les dérivations, mais sont surtout nettes dans la région visuelle.

Pendant deux heures, le tracé passe par différentes phases avec prédominance de rythme rapide alternant toutes les 10 ou 15 minutes avec des rythmes beaucoup plus lents : ces alternances coïncident respectivement avec des comportements d'agitation et d'assoupissement.

L'apparition de bouffées hypersynchrones coïncide parfois avec une chute brusque de l'animal suivie d'un état d'inhibition motrice. La figure n° 25 présente une de ces bouffées hypersynchrones.

La stimulation lumineuse intermittente (S.L.I.) déclenche une crise d'épilepsie pour une fréquence de 8 hz.

Ce n'est que cinq heures et 30 minutes après l'injection que le tracé reprend une allure comparable à celle du tracé-témoin.

- Tracé après vingt-quatre heures -

Vingt-quatre heures après l'injection, un enregistrement de contrôle est pratiqué sur ce même animal : son comportement est absolument normal. On note l'inscription d'un tracé polymorphe de 50 à 70 microvolts avec prédominance de rythmes rapides supérieurs à 15 hz et désynchronisés, sur lesquels s'inscrivent des ondes de 3 à 4 hz bien individualisées, groupées mais non en fuseau. On remarque, également, de courtes bouffées de synchronisation à 15 hz.

Il n'y a aucun élément pointu ou paroxystique. Sous stimulation lumineuse intermittente, une exploration de 5 à 25 hz ne fait

apparaître aucun entraînement. On relève toutefois, pendant cette stimulation, une tendance nette à l'assoupissement objectivée par des fuseaux à 7 hz et une synchronisation générale du tracé à une fréquence indépendante de la fréquence de stimulation : c'est ce que montre la figure n° 26.

Conclusion -

Cette dose de 15mg/kg d'UDMH représente le seuil épileptogène pour le chat. Mais cette dose ne déclenche pas de crise comitiale spontanée. Après 24 heures, il n'existe plus aucun élément paroxystique et le seuil épileptogène ne peut plus être mis en évidence : le tracé est redevenu pratiquement normal. Ceci montre bien que le repos d'une semaine entre 2 injections est largement suffisant et que l'UDMH est assez facilement éliminé par le chat. Il faut néanmoins noter que pour toutes les doses étudiées précédemment de 5 à 15 mg/kg, de tres nombreuses phases de somnolence sont relevées, bien plus nombreuses que lors des tracés-témoins : c'est peut-être une action liminaire de l'UDMH.

d) Doses de 25 à 30mg/kg -

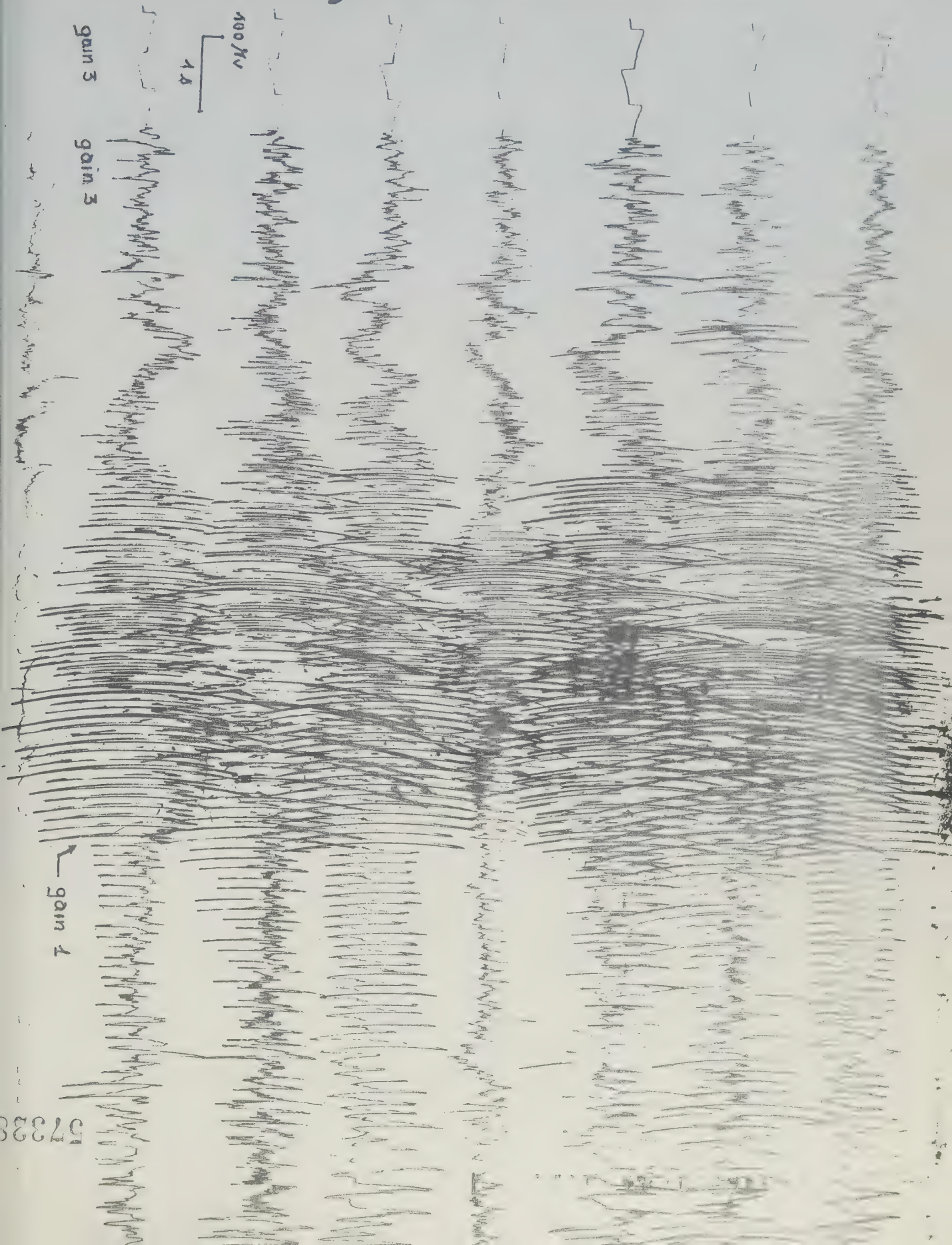
Des injections ont été faites à ces doses sur un chat, non porteur d'électrodes chroniques. A cette dose le seuil épileptogène étant en effet nettement dépassé, les effets toxiques risquaient d'amener la mort de l'animal.

Le comportement est analogue pour ces 2 doses, seules varient la fréquence et la durée des crises comitiales, qui sont plus fortes, pour la dose la plus élevée.

On note quelques miaulements rauques et une mydriase légère qui débutent trente minutes après l'injection. L'animal continue de miauler, sans grande agitation, mais avec une attitude inquiète. Le ton de ces miaulements devient plus angoissé peu avant une heure après l'injection ; l'animal vomit, puis s'agite de plus en plus, reculant et griffant sa cage. A partir de ce moment, les crises comitiales se succèdent environ toutes les 15 minutes.

Dose de 40 mg/kg (2 heures après injection): crise comitiale.

Figure n° 27.



57338

Entre chaque crise, on note une polypnée importante avec état ébrieux et grande agitation psychomotrice.

C'est seulement 7 heures après l'injection, que les crises disparaissent après s'être espacées. L'animal reste ensuite semi-comateux pendant 6 à 8 heures. Le lendemain, il paraît très affaibli, fatigué et somnolent. Il ne recommence à s'alimenter que le surlendemain.

e) Dose de40 mg/kg -

Une injection unique à cette dose a été pratiquée sur un animal porteur d'électrodes chroniques : cela a même été la première expérience pratiquée sur le chat, chronologiquement.

- Tracé -

Une heure après l'injection, le tracé se modifie assez profondément et devient très polymorphe. Par périodes progressivement croissantes, on constate des altérations survenant brusquement après des phases comparables au tracé-témoin.

Ces altérations sont caractérisées, par une augmentation générale de l'amplitude qui atteint 200 à 300 microvolts. Des rythmes de plusieurs fréquences se superposent avec une prédominance nette de 3 à 5 hz pouvant atteindre 400 microvolts.

On remarque une activité hypersynchrone à 7 hz de grande amplitude et très pointue apparaissant rarement par bouffée de une demie à une seconde. Ces bouffées paroxystiques précèdent un miaulement. Cette activité altérée laisse de moins en moins de place à l'activité normale et coïncide avec un état d'agitation et une attitude inquiète : par ailleurs, on remarque une polypnée intense et une mydriase forte ; l'animal vomit.

Après une heure quarante-minutes, une stimulation lumineuse intermittente déclenche, brutalement, une crise comitiale à 7 hz sans entraînement préalable. La fréquence de l'activité hypersynchrone comitiale est de 7 hz. La crise dure quarante secondes et cesse

brusquement. Après cet épisode, le tracé reste plat pendant quelques secondes, puis est envahi d'ondes lentes de 1 hz, surchargés d'une petite activité irrégulière de 6 à 8 hz.
Cette activité, par ondes lentes, coïncide avec une attitude comateuse de l'animal. Le réveil est progressif avec polypnée et comportement ébrieux.
Le tracé est alors progressivement envahi par un rythme de 5 hz de 50 à 100 microvolts surchargé d'une activité rapide de faible amplitude. Ensuite, l'amplitude du tracé augmente : on constate à peu près la même succession d'ondes que précédemment et l'on assiste à une deuxième crise comitiale spontanée cette fois-ci, deux heures après l'injection d'UDMH. Le tracé de cette crise se trouve en figure n° 27.
Le tracé semble se normaliser ensuite, pendant quelques minutes, puis s'altère à nouveau les crises deviennent ensuite de plus en plus fortes et rapprochées.
Trois heures après l'injection, on administre 0,10 g/kg de gardénal sodique à l'animal par voie intrapéritonéale. Le tracé s'enrichit d'ondes lentes, mais conserve un aspect paroxystique objectivé par de courtes bouffées d'ondes hypersynchrones pointues à 7 hz.
- Comportement et évolution -
Le comportement de l'animal à cette dose est très proche de celui relevé pour les doses précédentes (25 et 30mg/kg). La fréquence et la durée des crises comitiales sont plus fortes et mènent à la mort de l'animal.
Moins d'une heure après l'injection apparaissent des signes de souffrance : miaulements rauques, agitation, puis cris et vomissements. La première crise spontanée d'épilepsie intervient au bout de 2 heures. Les crises deviennent ensuite de plus en plus fortes et se rapprochent jusqu'à devenir confluentes et constituer un état de mal.
Au bout de 10 heures après l'injection, les crises cessent mais

l'animal reste comateux. Environ cinq heures plus tard, le chat meurt.

Le cerveau est prélevé et montre un état congestif important avec hyperhémie. Il n'y a ni hémorragie, ni oedème, mais une coloration rose vif de l'ensemble du cortex : tous les vaisseaux sont dilatés.

Commentaires -

L'injection de doses croissantes d'UDMH permet de déterminer plusieurs seuils de troubles.

Jusqu'à 10mg/kg, aucune réaction ne peut être relevée, tant dans le comportement que dans l'analyse du tracé.

A partir de 15mg/1g apparaissent des signes de souffrance accompagnés de phénomènes électriques irritatifs sur le cortex. Pour cette dose, la stimulation lumineuse intermittente déclenche une crise d'épilepsie. Mais spontanément aucune crise comitiale n'est relevée.

Par contre, ces crises apparaissent pour des doses de 25 et 30mg/kg. Enfin, une dose de 40mg/kg amène la mort de l'animal environ quinze heures après l'injection.

Ces résultats sont reportés dans le tableau n° 25.

UDMH dose en mg/kg	Pas de signes	Signes électriques d'irritation	Epilepsie Electrique et/clinique	Mort
5	+			
10	+			
15		+	avec SLI	
25 - 30		+	+	
40		+	+	+

Tableau n° 25 : Signes d'intoxication nerveuse chez le chat, en fonction des doses d'UDMH injectées.

- Conclusions -

Tant dans le cas des rats testés par conditionnement à l'évitement au son, que dans le cas du chat suivi par tracés électrocorticographiques, il a été possible d'approcher l'intoxication chronique nerveuse par l'UDMH.

- COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS -

A la suite des expérimentations relatées dans les Chapitres III et IV, il a paru intéressant de tenter de rechercher une mise en évidence plus probante d'une intoxication nerveuse chronique. En effet, les conclusions du Chapitre précédent insistaient sur l'apparente disparité existant entre l'intoxication aiguë, dont tous les symptômes sont de types nerveux et l'intoxication chronique , où apparemment le système nerveux ne paraît pas touché, sauf lorsqu'il est examiné du point de vue anatomopathologique.

Afin de mieux approcher ce problème de l'intoxication chronique nerveuse provoquée par l'UDMH chez le rat, le conditionnement à l'évitement au son a été choisi. Le résultat principal obtenu est l'apparition d'un phénomène de désadaptation au conditionnement pour des doses supérieures à 20mg/kg/jour. Ce phénomène est objectivé, soit par un grand nombre de réponses perturbées, soit par une désadaptation dans la mémorisation du comportement acquis.

Dans le même but, il a paru intéressant d'obtenir des tracés électrocorticographiques chez le chat recevant une dose unique d'UDMH ; les chats utilisés sont porteur d'électrodes implantés chroniquement sur le cortex. Cette expérience permet de mettre en évidence divers seuils d'apparition des signes d'atteinte nerveuse chez le chat :

- à 15mg/kg : une crise comitiale peut être déclenchée par stimulation lumineuse intermittente,
- à 25mg/kg : les crises comitiales apparaissent spontanément,
- à 40mg/kg : ces crises deviennent de plus en plus confluentes et constituent un état de mal : la mort intervient une quinzaine d'heures après l'injection.

Deux remarques s'imposent du point de vue comparatif entre les intoxications aiguës du rat et du chat. C'est tout d'abord la plus grande fragilité du chat pour qui la dose maximale tolérée doit se situer probablement entre 30 et 40mg/kg. La deuxième remarque concerne le type de crises nerveuses subies par les animaux : en effet, le rat subissait des phases excitatrices toniqueset très rarement cloniques et toniques, alors que chez le chat toutes les crises relevées étaient bien de type épileptique.

Un autre problème a été poussé un peu plus à fond au cours de ce chapitre, c'est celui qui concerne l'action de l'UDMH sur la sphère génitale mâle de la souris. En effet, à des doses égales ou supérieures à 100mg/kg les souris mâles sont atteintes de stérilité provisoire ou définitive pour des doses plus élevées.

L'ensemble de ces résultats montre que, s'il faut des doses non négligeables pour amener une intoxication grave par l'UDMH, la toxicité de cette molécule est, elle, loin d'être à négliger. Le problème thérapeutique se pose donc.

- C H A P I T R E VI -

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT

DE L'INTOXICATION PAR L'UDMH

- CHAPITRE VI -

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT de L'INTOXICATION PAR l'UDMH

INTRODUCTION -

L'UDMH, tout en exigeant la pénétration de doses importantes pour déclencher des troubles chez l'animal, n'en constitue pas moins un toxique dangereux, notamment au cours de manipulations et manutentions des propergols.

Sur le plan thérapeutique, diverses médications ont fait l'objet d'essais plus ou moins probants qui ont été résumés au Chapitre II.

A la suite de ces recherches bibliographiques, il a paru intéressant d'effectuer deux nouvelles séries de traitements, d'une part utilisation d'acides aminés et corps voisins, d'autre part emploi d'anticonvulsivants.

En effet, afin d'activer l'excrétion de l'ULMH et de ses métabolites, certains auteurs ont proposé d'utiliser divers acides aminés ou corps voisins. Dans le but de compléter ces expérimentations, l'ornithine sous forme d'alphacétoglutarate et l'acide aspartique sous forme d'aspartate d'arginine, tous deux non encore essayés, sont testés dans des types différents d'intoxication par l'UDMH.

D'autre part, les anticonvulsivants semblent être la médication symptomatologique par excellence étant donné le type d'intoxication par l'UDMH. Il ne semble pas que ces médicaments aient été préconisés. Deux d'entre eux sont utilisés : le phénobarbital et la phénytoïne.

Les expérimentations portent sur les intoxications aiguë et chronique.

I.- TENTATIVES DE TRAITEMENT EN INTOXICATION AIGUE

.- Médications anticonvulsivantes -

On a peu utilisé les anticonvulsivants dans le traitement symptomatique des intoxications aiguës par les hydrazines en général et l'UDMH en particulier.

- Choix des anticonvulsivants

On a testé deux médicaments de ce type :

- un barbiturique : le phénobarbital sodique
- une hydantoïne : la phénytoïne qui est la 5-5 diphénylhydantoïne

Dans les 2 cas, la raison qui a influencé le choix est la possibilité de pratiquer le traitement par voie intrapéritonéale. Si la préparation de solutions de phénobarbital sodique ne présentait pas de difficultés, il n'en allait pas de même pour la dissolution de la phénytoïne * cette opération est réalisée en milieu sodique ; la solution extemporanée ainsi préparée est assez fortement alcaline, mais des essais montrent que son injection intrapéritonéale est bien supportée par le rat.

- Protocole expérimental

Tant dans le cas du phénobarbital que de la phénytoïne, l'expérimentation s'est déroulée de façon exactement identique : elle est menée pour chaque médication sur 4 lots de 30 rats de 225 ± 15g (soit au total 240 animaux).

---

* Les Laboratoires CARRION ont eu l'amabilité de fournir avec la phénytoïne (Dihydan) la formule de la solution extemporanée utilisable :

Phénytoïne	0,10g
Soude 0,1N sans CO_2	4,00ml
Eau distillée q.s.p.	100ml

Après mélange de la phénytoïne pulvérisée et de la soude, on ajoute 20ml d'eau distillée. Il est nécessaire de chauffer au bain-marie bouillant pour arriver à une dissolution complète. Après rinçage, on complète à 100ml en fiole jaugée.

- Lot I : Témoins
- Lot II : Chaque animal reçoit chaque jour 2,5mg/kg de phénytoïne (ou 1mg/kg de phénobarbital) et ceci pendant les dix jours précédent l'intoxication expériementale.
- Lot III : Chaque animal reçoit 15 minutes après l'intoxication aiguë, 5mg/kg de phénytoïne ou 4mg/kg de phénobarbital
- Lot IV : chaque animal reçoit 15 minutes après l'injection d'UDMH 10mg/kg de phénytoïne (ou 10mg/kg de phénobarbital).

Dans tous les cas, les animaux subissent une intoxication aiguë par l'UDMH administrée par voie intrapéritonéale. A cette fin chaque lot (de I à IV) est partagé en trois groupes de 10 animaux

- le premier tiers reçoit une dose égale à la DL 100 (130mg/kg)
- le second tiers reçoit une dose égale à la DL 50 (108mg/kg)
- le dernier tiers reçoit une dose égale à la DL 20 (95mg/kg).

Les animaux sont ensuite suivis longuement : chaque crise convulsive et chaque mort sont notées ainsi que les horaires de chacun de ces événements.

- Résultats de l'action de la phénytoïne

a) Animaux recevant 130mg/kg d'UDMH

Le tableau n° 26 récapitule les résultats obtenus au cours de cette expérience.

	LOT I Témoins sans traitement	LOT II 2,5mg/kg de Phénytoïne pendant 10 jours avant l'intoxication	LOT III 5mg/kg de Phénytoïne 15 minutes après l'intoxication	LOT IV 10mg/kg de Phénytoïne 15 minutes après l'intoxication
lère convulsion	35mn	1 H	35mn	35 à 40mn
lère mort	1H 15	1 H 30	1 H 15	1 H 30
mort du dernier animal	2H 30	7 H	7 H	6 H 50
survivants 24 H après	0/10	2/10	1/10	2/10
espacement des crises	20 à 30mn	30mn à 1 H	25 à 50mn	30mn à 1 H

Tableau n° 26 : Résultats obtenus par différents types de traitement par la phénytoïne sur des rats recevant une dose létale 100p. 100.

On constate que parmi ces animaux recevant tous une dose létale 100p. 100, les quelques animaux survivants sont tous traités. La mort, si elle a bien lieu, survient toujours plus tardivement que chez les témoins, ainsi, d'ailleurs, que la première dose convulsive. La figure n° 28 schématise l'évolution des morts de ce groupe dans les différents lots.

Une autre remarque s'impose : les animaux recevant la phénytoïne subissent aussi des crises plus espacées que les témoins.

b) Animaux recevant 108mg/kg d'UDMH

Les résultats résumés dans le tableau n° 27 sont très comparables aux précédents en ce qui concerne l'intervalle de temps entre 2 crises convulsives et l'apparition de la première mort.

	LOT I Témoins	LOT II 2,5mg/kg/jour de Phénytoïne	LOT III 5mg/kg de Phénytoïne	LOT IV 10mg/kg de Phénytoïne
lère convulsion	35mn	55mn	40mn	40mn
lère mort	1 H 15	1 H 30	1 H 15	1 H 30
mort du dernier animal	3 H	7 h 10	6 H 50	6 H 45
survivants 24 H après	5/10	6/10	6/10	6/10
espacement des crises	20 à 30mn	30 à 55mn	25 à 50mn	30mn à 1 H

Tableau n° 27 : Résultats obtenus par différents type de traitement par la phénytoïne sur des rats recevant une dose létale 50p. 100 d'UDMH

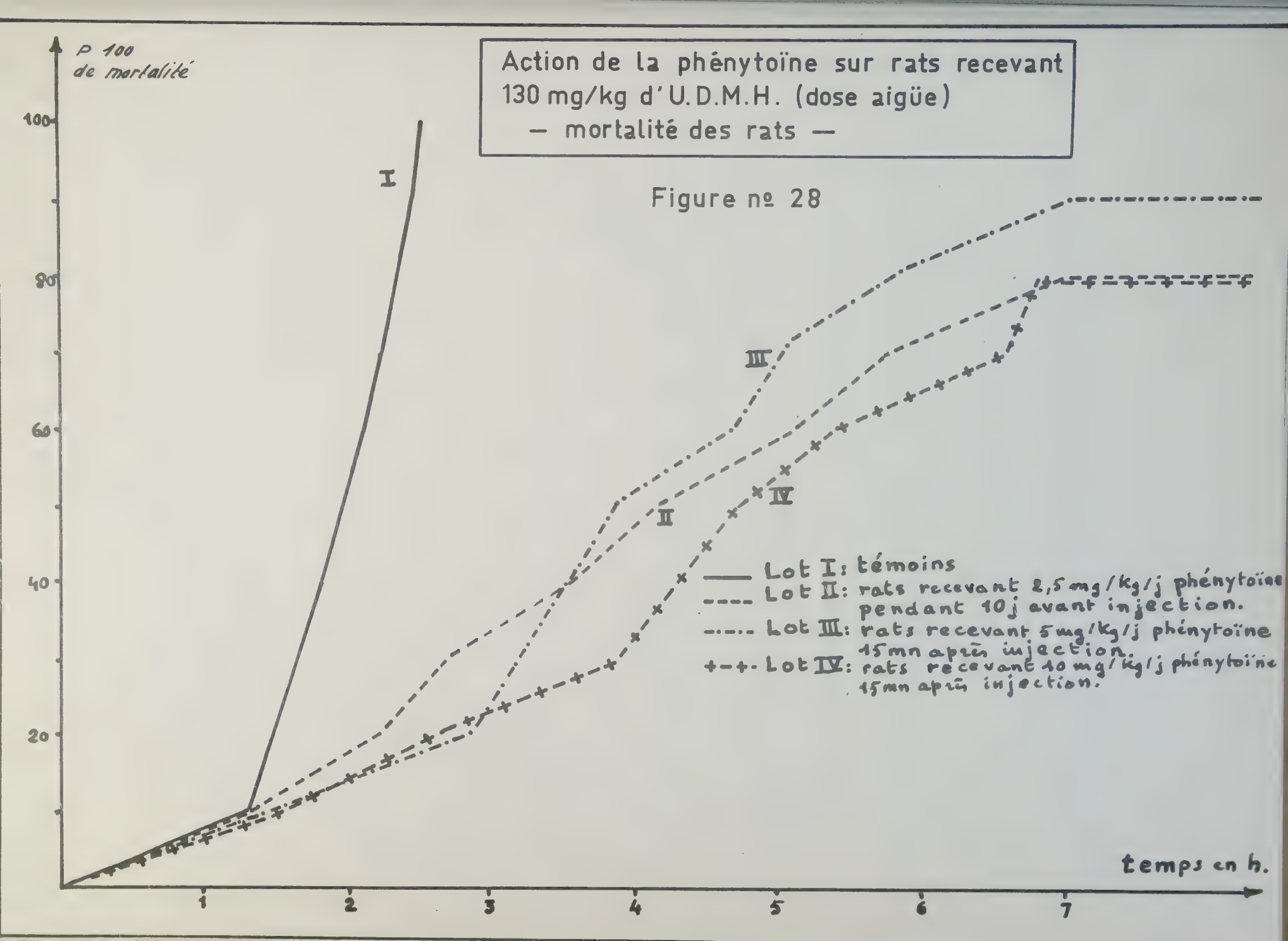

Action de la phénytoïne sur rats recevant 130 mg/kg d'U.D.M.H. (dose aigüe)
— mortalité des rats —
P 100 de mortalité
100
80
60
40
20
1
2
3
4
5
6
7
temps en h.
I
II
III
IV
Lot I: témoins
Lot II: rats recevant 2,5 mg/kg/j phénytoïne pendant 10j avant injection.
Lot III: rats recevant 5 mg/kg/j phénytoïne 15mn après injection.
Lot IV: rats recevant 10 mg/kg/j phénytoïne 15mn après injection.

Figure nº 28

Si 5 témoins sur 10 meurent en 3 heures, chez les animaux traités la dernière mort intervient environ 7 heures après l'intoxication et dans chacun des 3 lots, 6 animaux sur 10 survivent.

- c) Animaux recevant 95mg/kg d'UDMH

Cette expérimentation corrobore les deux précédentes. La phénytoïne comme le montre le tableau n° 28 semble protéger assez efficacement les animaux contre cette dose de toxique.

	LOT I Témoins	LOT II 2,5mg/kg/jour de Phénytoïne	LOT III 5mg/kg de Phénytoïne	LOT IV 10mg/kg de Phénytoïne
lère convulsion	40mn	55mn	45mn	40mn
lère mort	1 H 20	1 H 30	1 H 25	1 H 20
mort dernier animal	2 H 50	-	5 H 40	6 h 10
survivants 24H après	7/10	10/10	9/10	9/10
espacement des crises	25 à 30mn	35 à 55mn	30 à 50mn	30 à 50mn

Tableau n° 28 : Résultats obtenus par différents types de traitement par la phénytoïne sur des rats recevant une dose létale 20p. 100 d'UDMH.

Le résultat aberrant de 3 morts sur 10 animaux chez les témoins provient du faible nombre d'animaux employés dans chaque lot.

- d) Commentaires

Il semble bien que la courbe des probits de l'intoxication mortelle par l'UDMH soit légèrement décalée vers la droite. Pour chacun des traitements utilisés, on peut, en effet, chez le rat compter sur un gain de 10 à 20p. 100 de survivants par rapport aux témoins.

- Résultats de l'action du phénobarbital

Si les résultats obtenus avec la phénytoïne sont modestes, ceux enregistrés avec le phénobarbital sont pratiquement nuls. En effet, chez le rat aux 3 doses toxiques employées, on assiste bien à quelques variations dans le pourcentage de mortalité entre lots témoin et essai ; mais elles sont insuffisantes pour prétendre que ces variations puissent être imputables à la médication. A titre d'exemple, voici les résultats relevés lors de l'expérimentation concernant la dose d'UDMH de 130mg/kg.

- Lot I (témoins) : 100p. 100 mortalité en moins de 3 heures
- Lot II (1mg/kg/jour de gardénal) : 90p. 100 mortalité en 5 H.
- Lot III (4mg/kg de gardénal) : 100p. 100 mortalité en 5H. 30
- Lot IV (10mg/kg de gardénal) : 100p. 100 mortalité en 7 H.

Il est tout juste possible de noter un allongement léger de temps entre chaque crise convulsive et que les animaux traités résistent plus longuement au toxique.

Cette inefficacité est retrouvée, en partie, au cours de l'expérimentation présentée au Chapitre précédent, sur le chat recevant 40mg/Kg d'UDMH : en effet, au cours de cette expérience, il était visible que l'animal implanté chronique allait succomber. On a alors tenté de le traiter, trois heures après l'injection : 0,10g/kg de gardénal sodique sont injectés à l'animal. L'action du gardénal a été invisible : 7 heures après les crises cessent, mais l'animal reste comateux, puis meurt. Sur l'électrocorticogramme, le tracé s'enrichit d'ondes lentes, mais n'en conserve pas moins un aspect paroxystique objectivé par de courtes bouffées d'ondes hypersynchrones pointues à 7 hz.

- Commentaires

Le gardénal semble bien être inefficace chez le rat contre l'intoxication aiguë par l'UDMH, tout au moins seul. Par contre, la phénytoïne peut être un traitement symptomatique non négligeable : les résultats obtenus bien que modestes sont, néanmoins, positifs.

.- RESULTATS DE L'ACTION DE L'ALPHACETOGLUTARATE D'ORNITHINE* ET DE L'ASPARTATE D'ARGININE**

L'acide aspartique et l'ornithine n'ont, semble-t-il, jamais été expérimentés jusqu'ici dans le traitement de l'intoxication par l'UDMH. C'est pourquoi, il paraît intéressant de s'adresser à l'alphacétoglutarate d'ornithine et à l'aspartate d'arginine. En effet, de nombreux auteurs ont utilisé des acides aminés ou autres corps voisins, que l'on sait jouer un rôle proche ou lointain dans l'élimination de l'ammoniac.

- Protocole expérimental

L'expérimentation menée pour ces médications est identique à l'expérimentation des 2 anticonvulsivants précédents. Pour chacun des produits, 3 lots de 30 rats sont constitués :

- Lot I : témoins
- Lot II : chaque animal reçoit 50mg/kg/jour d'alphacétoglutarate d'ornithine (ou d'asparte d'arginine) pendant les 10 jours précédant l'intoxication.
- Lot III : chaque rat reçoit 0,5g/kg de l'un ou l'autre des 2 traitements , 15 minutes après l'intoxication

Les animaux des différents lots subissent une intoxication aiguë par l'UDMH : chaque lot est divisé par tiers comme précédemment et subit des intoxications différentes :

- le premier tiers reçoit une dose de 130mg/kg d'UDMH
- le second tiers reçoit une dose de 108mg/kg d'UDMH
- le dernier tiers reçoit une dose de 95mg/kg d'UDMH

---

* Ornicétyl des Laboratoires Jacques LOGEAIS

** Aspartate d'arginine des Laboratoires SARGET-AMBRINE

- RESULTATS -

a) Animaux recevant 130mg/kg d'UDMH

Les animaux qui survivront à l'intoxication sont repérables assez facilement : les crises convulsives sont un peu moins fortes que pour les animaux condamnés, mais elles restent tout aussi nombreuses et rapprochées.

Avant trois heures, tous les témoins sont morts. Pour l'aspartate d'arginine, dans chacun des deux autres lots, 1 animal reste en vie après trois heures et est hors de danger. Quant à l'alphacétoglutarate d'ornithine, 1 animal dans le lot II et 2 animaux dans le lot III survivent.

b) Animaux recevant 108 mg/kg d'UDMH

Les comportements relevés précédemment se retrouvent pour cette dose plus faible.

50p. 100 des témoins survivent, ainsi que 60p. 100 des animaux des 2 lots traités par le sel d'ornithine et, 50 et 60p. 100 respectivement dans les lots II et III recevant l'aspartate.

c) Animaux recevant 95mg/kg d'UDMH

Les résultats sont très peu significatifs.

- COMMENTAIRES -

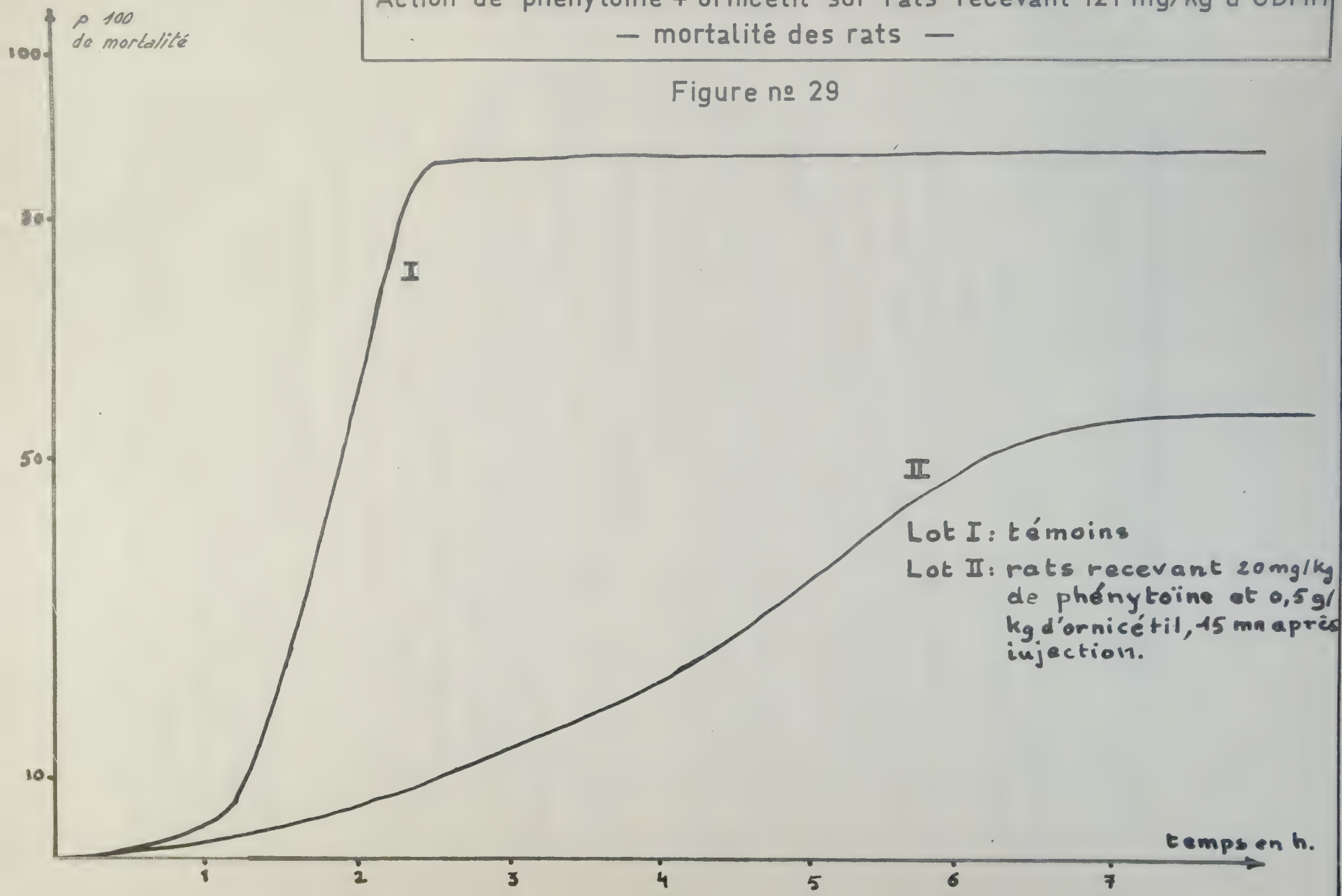
Il est possible que ces deux traitements aient une action thérapeutique faible, surtout l'alphacétoglutarate d'ornithine. Par ailleurs, ces deux médications semblent agir en diminuant l'amplitude des crises convulsives chez les animaux qui doivent survivre.

Leur action du point de vue du nombre de survivants est du même ordre que celle de la phénytoïne, mais elle ne s'applique pas de la même façon.

Aussi, cette remarque a-t-elle conduit à rechercher si l'association de la phénytoïne et de l'alphacétoglutarate d'ornithine amènerait une amélioration du traitement.

Action de phénytoïne + ornicétil sur rats recevant 121 mg/kg d'UDMH
— mortalité des rats —

Figure nº 29



.- ASSOCIATION PHENYTOINE-ALPHACETOGLUTARATE D'ORNITHINE

Le nombre d'animaux utilisé pour cette expérience est beaucoup plus élevé : chaque lot comporte 90 animaux.

Lot I : témoins

Lot II : chaque rat reçoit 20mg/kg de phénytoïne et 0,5g/kg d'alpha-cétoglutarate d'ornithine, 15 minutes après l'injection d'UDMH.

Comme précédemment, chaque lot est partagé par tiers :

- le premier tiers subit une injection de 121mg/kg (≠ DL 80)
- le second tiers subit une injection de 108mg/kg (DL 50)
- le dernier tiers subit une injection de 100mg/kg (≠ DL 30)

- RESULTATS -

Les actions de 2 substances paraissent s'additionner, sinon se potentialiser. Le nombre de crises toniques diminue nettement et elles sont très espacées de 35 à 70 minutes. Dans de nombreux cas, elles semblent d'intensité légèrement plus faibles.

a) Animaux recevant 121 mg/kg d'UDMH

Les témoins se comportent comme prévu : 83p. 100 sont morts avant 2 heures 30.

Les animaux traités par l'association médicamenteuse résistent mieux : le dernier animal meurt au bout de 7 heures environ et 53p. 100 d'animaux survivent. La figure n° 29 met en évidence ces résultats.

Les premières convulsions apparaissent simultanément chez les témoins et les rats en essai (35 à 40mn), mais la première mort intervient au bout de 60 minutes environ chez les témoins et 90 minutes chez les animaux traités.

b) Animaux recevant 108mg/kg d'UDMH

Peu après 2 heures 30 minutes, 47p. 100 des témoins sont encore en vie. A cette dose aussi, les animaux traités sont moins touchés puisque au bout de 7 heures 15 minutes, 20p. 100 seulement des animaux sont morts. Du point de vue de l'apparition des premières convulsions et de la première mort, les horaires sont les mêmes que pour la dose précédente.

c) Animaux recevant 100mg/kg d'UDMH

Au bout de 2 heures 30 minutes, 77p. 100 des témoins sont hors de danger. 93p. 100 des rats traités survivent après 6 heures environ.

Au cours de cette expérimentation, assez étonnamment, c'est un des animaux traités qui a subi la première crise convulsive 25 minutes après l'injection de toxique et qui est mort le premier au bout d'une heure environ à sa deuxième crise tonique.

- COMMENTAIRES -

Cette association de phénytoïne et d'alphacétoglutarate d'ornithine semble bien donner des résultats intéressants. Elle décale assez nettement vers la droite la courbe d'intoxication aiguë: en effet, à ces doses mortelles, on obtient une amélioration de 25 à 30p. 100 pour chaque dose testée. D'après le calcul des probits, la DL 100 de l'UDMH, à l'issue de ce traitement administrée 15mn après le toxique, passerait de 131mg/kg à 145mg/kg.

Une sorte de cocktail pourrait être préparée comportant en plus de ces 2 produits la pyridoxine, qui semble bien donner d'excellents résultats.

.- UTILISATION DE L'ALPHACETOGLUTARATE D'ORNITHINE CHEZ LE CHAT INTOXIQUE -

Il ne s'agit, en l'occurence, que d'une expérimentation unique sur un chat muni d'électrodes implantées chroniques.

Au cours du Chapitre précédent, a été recherchée la répercussion de l'intoxication par l'UDMH en dose unique sur le tracé électrocorticographique du chat. En particulier, il avait été relevé qu'à la dose de 15mg/kg d'UDMH apparaissent des signes de souffrance accompagnés de phénomènes électriques irritatifs sur le cortex ; pour cette dose, la stimulation lumineuse intermittente déclenche une crise d'épilepsie, mais aucune crise comitiale spontanée n'est notée.

Une solution de 0,40g/kg d'alphacétoglutarate d'ornithine est administrée au chat, 10 minutes avant l'injection de 15mg/kg d'UDMH par voie intrapéritonéale.

- Tracé -

Le tracé reste polymorphe, assez bien synchronisé avec prédominance de fréquences de 10 à 20 hz et quelques ondes bien synchronisées à 7 hz. On note des alternances de rythmes plutôt rapides et de passages de synchronisation lente.

L'enregistrement est poursuivi pendant 5 heures sans qu'il puisse être noté aucun passage de synchronisation rapide ou des pointes ou des bouffées hypersynchrones.

- Comportement -

L'attitude reste celle d'un animal normal. Des périodes de veille attentive sont entrecoupées d'épisodes de somnolence et de séances de toilettage. On ne note jamais d'attitude anxieuse, ni d'agitation particulière.

.- COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS -

De deux types de traitements essayés par anticonvulsivants ou par acides aminés ou corps voisins, il faut retenir principalement la phénytoïne et l'alphacétoglutarate d'ornithine qui, seuls ou mieux associés, peuvent apporter une aide non négligeable dans le traitement de l'intoxication aiguë par l'UDMH. Il serait intéressant au cours d'une expérimentation d'associer ces deux substances à la pyridoxine.

Cette action de l'alphacétoglutarate d'ornithine est objectivée par une élévation du seuil d'apparition des phénomènes électriques irritatifs sur le cortex du chat : ce seuil qui est normalement de 15mg/kg est, en effet, inapparent à cette dose chez cet animal traité par le sel d'ornithine.

III.- TENTATIVES DE TRAITEMENT EN INTOXICATION CHRONIQUE -

De même, il paraît utile de rechercher, si aux doses chroniques, ce traitement par l'alphacégoglutarate d'ornithine et l'aspartate d'arginine permettrait d'améliorer, sinon de guérir l'animal.

Deux séries d'expériences sont menées à cette fin :

- Traitement de rats intoxiqués-chronique, qui sont ensuite sacrifiés pour permettre des analyses anatomopathologiques, hématologiques et biochimiques.
- Conditionnement à l'évitement au son de rats intoxiqués-chronique, puis traités.

.- TRAITEMENT DE RATS INTOXIQUES-CHRONIQUE -

Les animaux en expérience reçoivent une seule dose toxique moyenne de 40mg/kg poursuivie pendant 25 jours. Les 10 jours suivants, les animaux en essai reçoivent 50mg/kg d'alphacétoglutarate d'ornithine ou d'aspartate d'arginine. Ces animaux sont ensuite sacrifiés ainsi que les témoins d'intoxication qui n'ont, bien entendu, pas reçu de médication. Des prélèvements sont réalisés pour diverses analyses.

- Courbes pondérales -

Les lots d'animaux sont suivis d'un point de vue pondéral. La courbe des témoins et des animaux en essai est très semblable à celle obtenue lors des expérimentations relatées au cours du Chapitre III, tout au moins pendant les 28 premiers jours ; ensuite les courbes des témoins et des rats traités se dissocient légèrement, en fait en 8 jours, la différence entre les deux lots d'animaux est de 15 g en moyenne en faveur des rats traités.

- Résultats hématologiques -

On pratique les mêmes analyses que celles du Chapitre III. Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont pratiquement normaux pour tous les lots.

a) Numération des hématies

- Animaux normaux non intoxiqués	7,52 ± 0,4 millions par mm^3
- Témoins intoxiqués	8,92 ± 0,4 millions par mm^3
- Rats intoxiqués puis traités	8,30 ± 1,2 millions par mm^3

b) Numération des leucocytes

- Animaux normaux non intoxiqués	7 250 ± 650 par mm^3
- Témoins intoxiqués	10 800 ± 1 400 par mm^3
- Rats intoxiqués puis traités	9 200 ± 1 800 par mm^3

c) Formule leucocytaire

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau n° 29

	Neutrophiles p. 100	Eosinophiles p. 100	Lymphocytes p. 100	Monocytes p. 100
Animaux neufs	19,3 ± 2,5	1,8 ± 0,5	71,2 ± 2,0	7,4 ± 2,3
Témoins intoxiqués ...	42 ± 9	0	49,4 ± 9,4	8,3 ± 2,1
Rats intoxiqués, puis traités	31 ± 12	0	63,2 ± 13,6	6,8 ± 4,2

Tableau n° 29 : Résultats comparatifs de formules leucocytaires entre lots de rats neufs, de rats intoxiqués (40mg/Kg/jour pendant 25 jours) et de rats intoxiqués puis traités (50mg/kg/jour d'alphacétoglutarate d'ornithine pendant 10 jours).

- Résultats biologiques

Ne sont pratiquées que les analyses qui ont montré des variations nettes lors des intoxications rapportées au Chapitre III.

a) Electrophorèse des protéines du plasma

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau n° 30.

	Témoins	Rats intoxiqués 40mg/kg/jour	Rats intoxiqués puis traités
Albumine	59 ± 3p. 100	49 ± 7p. 100	50 ± 8p. 100
Globulines α	14 ± 2p. 100	19 ± 4p. 100	19 ± 4p. 100
Globulines β	24 ± 1p. 100	27 ± 4p. 100	25 ± 5p. 100
Globulines γ	5 ± 1p. 100	5 ± 2p. 100	6 ± 2p. 100

Tableau n° 30 : Résultats comparatifs du protéinogramme entre lots de rats neufs, de rats intoxiqués et de rats intoxiqués puis traités.

h) Tests hépatiques

Les tests pratiqués donnent pratiquement des résultats identiques à ceux des animaux neufs, que ce soit dans le cas du lot intoxiqué ou du lot intoxiqué puis traité.

c) Cholestérol

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau n° 31

	Témoins	Rats intoxiqués 40mg/kg/jour	Rats intoxiqués puis traités
Cholestérol total ..	53 ± 5mg/100ml	52 ± 7mg/100ml	53 ± 7mg/100ml
Cholestérol estérifié .	32 ± 5mg/100ml	27 ± 8mg/100ml	30 ± 7mg/100ml
Coefficient d' estérification .	60 ± 7p. 100	51 ± 9p. 100	56 ± 8p. 100

Tableau n° 31 : Résultats comparatifs de dosages du cholestérol sanguin entre rats neufs, rats intoxiqués et rats intoxiqués puis traités.

- Résultats anatomopathologiques

Les techniques utilisées sont les mêmes que celles décrites au Chapitre III.

D'un point de vue macroscopique, il n'y a pas de grandes différences entre les animaux des 3 lots. En fait, étant donné qu'il s'écoule 10 jours entre la fin de l'intoxication et le sacrifice, l'organisme des animaux a déjà pu réagir et avec ou sans traitement l'examen macroscopique est négatif.

Il n'en va pas de même de l'examen microscopique : nombreux sont les animaux intoxiqués présentant des signes de pneumopathies (près de 50p. 100), des atteintes des organes lymphoïdes et enfin des lésions neuronales disséminées. Les animaux intoxiqués puis traités montrent une

guérison presque complète des organes lymphoïdes et de la rate. Par contre, les signes de guérison des atteintes pulmonaires et nerveuses sont beaucoup moins nets.

- Commentaires -

Il semble bien dans l'ensemble et de façon régulière que l'alphacétoglutarate d'ornithine et l'aspartate d'arginine accélèrent de façon relativement nette le retour à la normale d'animaux intoxiqués. Sans traitement, d'ailleurs, le simple repos de 10 jours avait permis une amélioration de leur état de façon non négligeable.

.- CONDITIONNEMENT A L'EVITEMENT AU SON D'ANIMAUX INTOXIQUES PUIS TRAITES

La technique utilisée pour cette expérimentation reste la même que celle décrite au Chapitre V. On s'est aperçu, alors que le conditionnement des animaux intoxiqués et témoins se faisaient aussi rapidement pour des doses moyennes de 50mg/kg/jour de toxique. On note toutefois, un nombre plus grand de réponses perturbées chez les rats intoxiqués.

Au cours d'expériences préliminaires, il apparaît que chez les rats intoxiqués puis traités le nombre de réponses perturbées est légèrement plus faible que celui des animaux non traités. Mais ces chiffres ne sont pas très probants.

Aussi paraît-il préférable de s'adresser au second type de conditionnement permettant de tester la mémorisation de l'animal.

- Protocole expérimental -

On ne peut conditionner, par la méthode utilisée, que 6 animaux à la fois (3 essais et 3 témoins).

Douze animaux au total dans chaque lot (essai et témoin) sont conditionnés dans un premier temps. Ensuite, les rats de 2 lots subissent une intoxication (50mg/kg/jour) pendant 10 jours à la suite de laquelle les animaux du lot-essai reçoivent un traitement de 5 jours par l'alphacitoglutarate d'ornithine (50mg/kg/jour). Enfin, les animaux dès la fin du traitement sont soumis à un second conditionnement dans le but de tester la mémorisation.

- Résultats

Les résultats obtenus par les animaux non traités sont identiques à ceux obtenus au cours des précédentes expériences rapportées dans le Chapitre V : en 2 jours tous les animaux paraissent reconditionnés ; mais le phénomène de désadaption apparaît surtout à partir du 4me jour de reconditionnement. Il est ensuite très difficile de ramener les animaux à un conditionnement normal : en 16 jours seulement, 74p. 100 des animaux y parviennent.

Quant aux animaux intoxiqués, puis traités, ils se comportent presque comme des animaux non intoxiqués, à 2 exceptions près : ces 2 animaux montrent le même phénomène de désadaptation déjà observé, mais ils sont reconditionnés secondairement tous 2 en 14 jours.

	Total	1°j.	2°j.	3°j.	4°j.	5°j.	6°j.	10°j.	14°j.	16j.	20°j.
Animaux intoxiqués LOT I	12	2	12	11	3	1	1	3	8	9	9
Animaux intoxiqués puis traités LOT II	12	0	3	2	3	9	10	10	12	12	12

Tableau n° 32 : Evolution du reconditionnement chez des rats préalablement conditionnés puis intoxiqués par l'UDMH. Avant le reconditionnement l'un des lots est traité par l'alphacétoglutarate d'ornithine.

L'un des animaux intoxiqués puis traités, s'est comporté curieusement réalisant l'intermédiaire entre les 2 types de réactions : en effet, reconditionné dès le second jour, comme les animaux du lot I, il n'a pas comme eux subi de désadaptation secondaire au 4me jour et s'est maintenu ainsi par la suite.

- Commentaires -

L'alphacétoglutarate d'ornithine a permis de normaliser le reconditionnement d'animaux intoxiqués par l'UDMH dans 75p. 100 des cas.

.- CONCLUSION

L'alphacétoglutarate d'ornithine et l'aspartate (légèrement moins actif) semblent vraiment intéressants dans le traitement d'intoxications chroniques par l'UDMH, tout au moins chez le rat. En particulier, le sel d'ornithine supprime presque totalement le phénomène de désadaptation dans le reconditionnement, bien qu'il semble sans efficacité véritable sur les lésions neuronales observées lors des analyses anatomopathologiques.

CONCLUSIONS GENERALES

Les différents auteurs qui se sont intéressés au traitement de l'intoxication par l'UDMH, se sont surtout adressés à des médications symptomatiques directes et à la pyridoxine dont l'action spécifique semble incontestable.

Au cours de cette expérimentation sont principalement testés dans ce même but :

- la phénytoïne (5-5,diphénylhydantoïne) qui est un anticonvulsivant, ce type de médication symptomatique semblant avoir été négligé.
- l'alphacétoglutarate d'ornithine et l'aspartate d'arginine qui peuvent jouer un rôle pour une meilleure élimination de l'ammoniac.

Ces deux types de médication sont essayés en intoxication aiguë, soit seuls, soit associés. Si chacun d'entre eux permet de diminuer faiblement la mortalité des animaux, leur association améliore plus nettement l'efficacité thérapeutique.

Quant au traitement de l'intoxication chronique par l'alphacétoglutarate d'ornithine et l'aspartate d'arginine, il semble lui aussi relativement intéressant, en particulier, sur les signes de désadaptation du conditionnement à l'évitement au son.

Dans l'intoxication par l'UDMH, ces médicaments ainsi testés pourraient être d'utiles compléments du traitement par la pyridoxine.

- CONCLUSIONS GENERALES -

- CONCLUSIONS GENERALES -

Le but de ce travail était de tenter une synthèse des différentes études partielles menées sur l'intoxication par la diméthylhdrazine dissymétrique (UDMH) mais aussi et surtout de réaliser une expérimentation aussi complète que possible sur l'ensemble des problèmes posés par cette intoxication. Ce but n'est peut-être pas atteint, mais cette étude a permis tout au moins de vérifier certains points, et d'en mettre d'autres en évidence.

Au cours d'une première phase, on a essayé de déterminerla toxicité de l'UDMH en pousuivant systématiquement sur animaux, des intoxications aiguës et chroniques par voie intrapéritonéale et aérienne. Cette dernière est la voie normale de pénétration du toxique, puisque l'UDMH est un liquide très volatil, soluble à la fois dans l'eau et les lipides.

Cette première phase a permis de retrouver les symptômes déjà décrits par différents auteurs. Le rat et la souris meurent après plusieurs crises convulsives toniques ; quant au chat, il subit une ou plusieurs crises comitiales avant de mourir.

Par voie intrapéritonéale les DL 50 sont respectivement de :

- 150 mg/kg pour la souris
- 108 mg/kg pour le rat
- proche de 40mg/kg pour le chat

Par voie aérienne et pour le rat, la teneur létale 50p. 100, pour 13 minutes d'exposition aux vapeurs toxiques est de 45 mg d'UDMH par litre d'air.

Du point de vue intoxication chronique, quelle que soit la voie d'introduction du toxique, l'atteinte hépatorénale relevée par différents

auteurs chez d'autres animaux est pratiquement inexistante chez le rat. Une atteinte hématologique faible existe : elle comporte une élévation du nombre des leucocytes et des hématies et une inversion de formule leucocytaire pour des doses élevées de toxique. Les analyses anatomopathologiques font principalement apparaître une atteinte nerveuse : lésions neuronales plus spécialement localisées dans certaines régions :

- noyaux vestibulaires
- cellules de Purkinje du cervelet
- hypothalamus
- hippocampe et corne d'Ammon.

A part ces lésions, on note des pneumopathies, des atteintes des organes lymphoïdes et organes génitaux mâles.

Au cours de ces diverses expérimentations, pratiquées surtout sur le rat, l'attention a été essentiellement attirée sur les phénomènes nerveux et génitaux.

Ces derniers se manifestent seulement à des doses supérieures à la DMT : ils n'atteignent, chez la souris, que les mâles et leur confèrent une stérilité temporaire ou définitive.

Du point de vue nerveux, il a paru intéressant d'essayer de mettre en évidence une atteinte chronique grâce au conditionnement par l'évitement au son. Les rats intoxiqués se conditionnent aussi rapidement que les témoins, sauf aux doses très proches de la DMT, mais les animaux en essai fournissent un pourcentage notable de réponses perturbées. Une seconde expérimentation a été menée, en vue de tester la mémorisation du conditionnement ; on a observé lors du reconditionnement après l'intoxication, l'apparition d'un phénomène de désadaptation brutale au comportement acquis.

Par ailleurs, on a réalisé des enregistrements électrocorticographiques sur chat muni d'électrodes implantées chroniques sur le cortex et recevant les doses uniques d'UDMH par voie intrapéritonéale :

- à 15mg/kg apparaissent les premiers signes électriques d'irritation et une crise épileptique peut être déclenchée par stimulation lumineuse intermittente c'est le seuil épileptogène ;
- à 25-30mg/kg les crises comitiales apparaissent spontanément ;
- à 40mg/kg la mort intervient en une quinzaine d'heures.

Ces expérimentations concernant l'atteinte nerveuse chronique ou aiguë complètent les résultats précédents, notamment, anatomopathologiques. Chez le rat et le chat, il semble bien que l'intoxication soit surtout de type nerveux et que s'il faut des doses suffisamment importantes pour amener une intoxication grave, la toxicité de cette molécule est loin d'être négligeable.

La dernière partie de ce travail concerne une contribution au traitement de l'intoxication par l'UDMH. Les principales médications proposées concernent soit des médications symptomatiques, soit différents acides aminés ou corps voisins, soit surtout le chlorhydrate de pyridoxine qui semble bien être le traitement spécifique de cette intoxication.

Deux tentatives ont donné quelques résultats intéressants, elles concernant :

- la 5-5, diphénylhydantoïne, anticonvulsivant, qui semble ne pas avoir été préconisée jusqu'alors ;
- l'alphacétoglutarate d'ornithine et l'aspartate d'arginine qui peuvent jouer un rôle dans l'élimination de l'ammoniac ; l'ornithine et l'acide aspartique n'ont, semble-t-il, pas encore été essayés.

En intoxication aiguë, l'association de ces deux types de médications amène une diminution non négligeable du taux de mortalité chez le rat.

Du point de vue chronique, l'alphacétoglutarate d'ornithine semble efficace et en particulier suporime presque totalement le phénomène de désadaptation lors d'un reconditionnement à l'évitement au son de rats intoxiqués (50mg/kg/jour).

Ces deux types de traitement pourraient représenter d'utiles compléments à la thérapeutique de l'intoxication à l'UDMH par la pyridoxine.

L'UDMH est, actuellement, utilisée comme combustible constitutif d'un propergol pour fusées de moyenne portée ; ce produit ne représente donc pas un grave danger, sauf pour ceux qui sont amenés à le manipuler (ouvriers d'usines de synthèse, manutentionnaires et mécaniciens-fusées). De nombreuses publications américaines concernent les précautions indispensables à prendre lors de la manipulation d'UDMH et la surveillance du personnel amené à travailler sur ce toxique. Il faut préciser qu'un certain nombre de travailleurs ont déjà subi des intoxications par l'UDMH, mais qu'aucune n'a été mortelle.

- B I B L I O G R A P H I E -

- B I B L I O G R A P H I E -

- Les documents portant la référence "SUDOCAR" peuvent être consultés à la bibliothèque centrale du Service de Documentation Scientifique et Technique de l'Armement - 4. Avenue de la Porte d'Issy PARIS (XVme).
- Les documents signalés par la lettre N suivie de chiffres sont des documents provenant de la NASA (National Aeronautics and Space Administration).
- Les documents signalés par les lettres AD, suivies de chiffres sont des documents provenant de ASTIA (Armed Services Technical Information Agency).

(1) BACK K.C., PINKERTON M.K., THOMAS A.A. et COOPER A.R. - Absorption destruction and excretion of UDMH - Tox. Appl. Pharm. 1963,5,401-13

(2) CARDO P. - Rapports entre le niveau de vigilance et le conditionnement chez l'animal. Etude pharmacologique et neurologique. -J. PHYSIOL., Suppl. IV, T. 53, n° 3, 1961, ed. Masson.

(3) CHATELIER G. et GINET J. - La mise en place à demeure chez le chat d'électrodes corticales et profondes en vue d'une expérimentation biologique en fusée. - Mammalia, 1966, 30, 2, 226-234.

(4) CIER A., ROUGANNE J.P. et SCHMITT N. - Effets hématologiques d'une intoxication subaiguë à l'hydrazine et à la diméthylhydrazine asymétrique chez la souris et le lapin. - C.R. Soc. Biol., 1967, 161 (4) 854-858.

(5) COMSTOCK C., LAWSON L.CREEN E. et OBERST F. - Inhalation toxicity of 1-1,diméthylhydrazine vapors. - Arch. Ind. Hyg., 1954,10, 476-490.

(6) DIAMOND P. et THOMAS A.A. - Détermination of UDMH in urine - AMRL - TDR 62-119, 1962, p. 10, (SEDOCAR Me.1685).

(7) DOST F.N., REED D.J. et WANG C.H. - Fate of UDMH and MMH in rats - AMRL-TDR 64-111, 1964, p. 30, AD 610-569.

(8) DUCROCQ A. - L'heure de vérité pour les fusées françaises - Science et Avenir, 1965 nº 22, 440-445.

(9) FAIRCHILD M.D. et STERMAN M.B. - Behavioral and neurophysiological studies of UDMH in the cat. AMRL-TDR 64-72, 1964, N 65-12-045.

(10) HALL J.R. - Important health problems experienced in the army missiles programs. - Mil. Med. 1959, 124, 707-710.

(11) JACOBSON K.H., CLAY J.H., WHEELWRIGHT H.J., RINEHART W. E. et MYES N. The acute toxicity of the vapors of some methylated derivatives - Arch. Ind. health, 1955, 12, 609-616.

(12) LAURIAN P. - Thèse de Pharmacie, 1935 : Contribution à l'étude toxicologique du benzène.

(13) Mac KENNIS H. Jr, YARD A.S., ADAIR E. J. et WEATHERBY J. H. - L. gamma-glutamylhydrazine and the metabolism of hydrazine - J. Pharm. Exp. Therap., 1961, 21, 152-157.

(14) MEDINA M.A., PRAYMER H.B. et REEVES J.L. - In vitro reversal inhibition of glutamate decarboxylase induced by 1,1-dimethylhydrazine. J. Neurochem, 1962, 9, 307-312.

(15) O'BRIEN R.D., KIRKPATRICK M. et MILLER P.S. - Poisoning of the rat by hydrazine and alkylhydrazines - Tox. Appl. Pharm., 1964, 6, 371-377.

(16) O'LEARY J.E. et OIKEMUS A. - Treatment of hydrazine toxicity. - Arch. Ind. Health., 1956, 14, 569-570.

(17) PATRICK R.L. et BACK K.C. - Pathology and toxicology of repeated doses of hydrazine and UDMH in monkeys and rats. - 1964, p. 19, AMRL-TDR 64-43, N. 64-29 938.

(18) REED D.J., DOST F.N., Mac KUTCHEON R.G., BARBOUR R.D. et WANG C.H. - Biochemical and pharmacological studies of UDMH - 1963, p. 25, AMRL-TDR 63-127, N. 64-16-584.

(19) REEVES J.L. - Influence of large doses of pyridoxine hydrochloride on the convulsigenic activity of UDMH in monkeys - 1961, p. 5, AD 270-592.

(20) REEVES J.L. - Toxicological problems at launch sites - (Lectures in Aerosp. Med.) 1963, p. 31, AD 414-609.

(21) REYNOLDS H.H., RILILES F.H., BACK K.C. et FINE G.J. - The effect of UDMH injection upon learned behaviour in Java monkey performances - Not. Am. Aerosp. Med. Ass., 1962, Res. in Aerosp. med, 1962,33 350.

(22) RINEHART E.E., DONATI E. et GREENE E.A. - The subacute and chronic toxicity of UDMH vapor - Res. in red. news Letter, 1960,36, 38-39.

(23) ROBERTS E., SIMONSEN D.G. et ROBERTS E. - Arginine protection against hydrazine toxicity. - Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 1445

(24) ROBERTS E., SIMONSEN D.G. et ROBERTS E. - Enhancement by L. glutamate and L. alanine of arginine protection against hydrazine toxicity Biochem. Pharm., 1964, 13, 1451-1455.

(25) ROTHBERG S. et COPE O.B. - Toxicity studies on hydrazine, méthylhydrazine, symetrical dimethylhydrazine, UDMH and dimethylnitrosamine. nº 2077, 1956, p. 11, AD 97-095.

(26) SCHNEIDER R.A. - Pyridoxine toxicity litterature review. - 1964, p. 18, AMRL-TDR 64-106, N 65-14-004.

(27) SHOOK E.S. et COWART O.H. - Health hazards associated with UDMH - Ind. Med. Surg., 1957, 26, 333-336.

(28) WEEKS H.H., MAXEY G.C., SIKS M.E. et GREENE E.A. - Vapor toxicity of UDMH in rats from short exposure 1961, p. 15, N 62-10 366.

(29) WEIR F.W., NEIENZO J.H., BENNETT S. et MEYERS F.H. - A study of the mechanism of acute toxic effects of hydrazine, UDMH, monomethylhydrazine, symetrical dimethylhydrazine. - 1964, p. 32, AMRL-TDR 64-26, N 64-373.

(30) WITKIN L.B. et WEATHERBY J.H. - Some pharmacological effects of méthylhydrazine. - Fed. proc., 1955, 14, 395.

(31) WITKIN L.B. - Acute toxicity of hydrazine and some of its methylated derivates. - Arch. Ind. Health, 1956, 13, 34-36.

(32) Note technique n° 53/63 E.P., LRBA, 1963.

(33) Rapport n° 203/64, LRBA, 1964.

(34) Note technique n° 42/64 E.P., LRBA 1964.

(35) Note technique n° 7/65 E.P., LRBA, 1965

Imprimerie C.E.A.M.